

**DER PROGNOSTISCHE INDEX
BEIM MALIGNEN MELANOM**

**EINE VERBESSERTE METHODE ZUR
EINSCHÄTZUNG DES METASTASIERUNGSRISIKOS**

KARIM KAVIANI NEJAD

1987

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

DER PROGNOSTISCHE INDEX BEIM MALIGNEN MELANOM

**EINE VERBESSERTE METHODE ZUR EINSCHÄTZUNG
DES METASTASIERUNGSRISIKOS**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

**Karim Kaviani Nejad
aus Bagdad/Irak
1987**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Ch.Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der 02.07.1987

mündlichen Prüfung:

1. FÜHRUNG WISSENS - LEHRMATERIAL

1.1. Einführung der Darstellung
und geschichtlicher Entwicklung

1.1.1. Einführung "Malignes Wissen"

1.1.2. Geschichtlicher Überblick

1.2. Darstellung und Darstellung der Darstellung
verfügt

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

1.2.1. Einführung

1.2.2. Darstellung

1.2.2.1. Die erste Darstellung auf ein
geschichtlicher Punkt

1.2.2.2. Darstellung auf geschichtlichen Hintergrund

1.2.2.3. Darstellung auf geschichtlichen
Hintergrund

1.2.2.4. Darstellung auf die ersten
ersten Schritte

1.2.2.5. Darstellung auf die ersten
ersten Schritte
(Malignes Wissen mit Malignes Wissen)

Inhaltsverzeichnis**Seite**

1.	MALIGNES MELANOM - KRANKHEITSBILD	1
1.1	Definition der Bezeichnung und geschichtlicher Rückblick	1
1.1.1	Bezeichnung "Malignes Melanom"	1
1.1.2	Geschichtlicher Rückblick	1
1.2.	Ursprung und Ursachen der Entstehung Häufigkeit	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Entstehungsmodus	8
1.2.2.1	De novo-Entstehung auf klinisch unveränderter Haut	8
1.2.2.2	Entstehung auf pigmentiertem Naevus	9
1.2.2.3	Entstehung auf congenitalem Naevuszellnaevus	10
1.2.2.4	Entstehung auf dem Boden eines blauen Naevus	11
1.2.2.5	Entstehung auf dem Boden einer Lentigo maligna (Morbus Dubreuilh Hutchinson)	11

	Seite
1.2.2.6. Ätiologie und Pathogenese	12
1.2.2.6.1 Sonnenlichtexposition	12
1.2.2.6.2 Ethnische Faktoren	14
1.2.2.6.3 Hereditäre Faktoren	16
1.2.2.6.4 Traumatische Faktoren	17
1.2.2.6.5 Hormonelle Einflüsse	17
1.2.2.6.6 Weitere Hypothesen zur Ätiologie der Melanomgenese	18
1.3 Klinik	19
1.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	19
1.3.2 Lokalisation	20
1.3.3 Typenklassifikation	22
1.3.3.1 Indirekte Progression	24
1.3.3.1.1 Lentigo-maligna-Melanom (LMM)	24
1.3.3.1.2 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	25
1.3.3.1.3 Akro-lentiginöses Melanom (ALM)	26
1.3.3.2 Direkte Progression Primär knotiges Melanom (NM)	28

	Seite
1.3.3.3 Unklassifizierbare Melanome	29
1.3.3.4 Häufigkeitsverteilung der Typen	29
1.3.3.5 Expertenempfehlung zur Klassifikation nach Clark	29
1.3.3.6 Kritik zur Klassifikation	30
1.3.4 Früherkennung und Diagnose	32
1.3.4.1 Früherkennung	32
1.3.4.2 Differentialdiagnose	34
1.3.5 Klinische Klassifikation nach Stadien	34
1.3.5.1 TNM-System	34
1.3.5.2 Empfehlung von AJC und UICC	35
1.3.6 Metastasierungsweg	36
1.4. Prognose	37
1.4.1 Prognose aus klinischer Sicht	38
1.4.1.1 Melanomstadium	38
1.4.1.2 Lokalisation des Primärtumors	40
1.4.1.3 Geschlecht des Melanomträgers	41

1.4.1.4	Tumorgroße	42
1.4.1.5	Klinischer Melanomtyp	42
1.4.1.6	Oberflächenbeschaffenheit (Struktur)	43
1.4.1.7	Alter	43
1.4.2	Prognose aus histologischer Sicht	44
1.4.2.1	Tumordicke	44
1.4.2.2	Invasionstiefe (Level of Invasion)	45
1.4.2.3	Mitotische Aktivität (Mitoseindex)	46
1.4.2.4	Zelltyp	47
1.4.2.5	Ulzeration und Regression	48
1.4.2.6	Entzündungsreaktion (zelluläres Infiltrat)	48
1.4.2.7	Vaskularisation	49
1.4.2.8	Pigmentierungsgrad	49
1.4.3	Wertigkeit der histologischen und klinischen Faktoren	50
1.5.	Ziele der vorliegenden Arbeit	53
1.5.1	Einleitung	53
1.5.2	Ziele	54

	Seite
2. MALIGNES MELANOM -	56
 STUDIE ZUR VERBESSERUNG DER PROGNOSE	
2.1 Material und Methodik	56
2.1.1 Unterlagen für die Dissertation	56
2.1.2 Bestimmung und Untersuchung von prognostischen Kriterien	57
2.1.2.1 Invasionstiefe	58
2.1.2.2 Tumordicke (TD)	60
2.1.2.2.1 Technik der Bestimmung	60
2.1.2.3 Mitoseindex (MI)	60
2.1.2.3.1 Technik der Bestimmung	62
2.1.2.3.2 Beispiele	64
2.1.2.4 Prognostischer Index	65
2.1.2.4.1 Technik der Bestimmung	65
2.1.2.4.2 Berechnungsbeispiele	65
2.1.3 Verhältnis von Mitoseindex zur Tumordicke	66

	Seite
2.1.4	Qualitativer Vergleich der Kriterien 66
2.1.5	Mitoseindex und Tumorstums- geschwindigkeit 67
2.1.6	Endophytische versus exophytische Melanome 67
2.2	Kritik der Methodik 67
2.3	Ergebnisse 71
2.3.1	Invasionstiefe 71
2.3.2	Tumordicke 73
2.3.3	Mitoseindex 75
2.3.4	Prognostischer Index 77
2.3.5	Unterschiedliche Aussagekraft von Kriterien 79
2.3.5.1	Niedriges Metastasierungsrisiko 81
2.3.5.2	Mittleres Metastasierungsrisiko 81
2.3.5.3	Hohes Metastasierungsrisiko 82
2.3.5.4	Abhängigkeit von Tumordicke und Mitoseindex 83
2.3.5.5	Qualitativer Vergleich der Kriterien 84

VII

	Seite
2.3.6 Mitoseindex und Tumorwachstums- geschwindigkeit	85
2.3.7 Endophytische versus exophytische Melanome	85
2.4 Diskussion	86
2.4.1 Vorbemerkungen	86
2.4.2 Tumordicke	87
2.4.3 Invasionstiefe	89
2.4.3.1 Lokalisation und Alter	89
2.4.3.2 Problematik der Unterscheidung von Invasionstiefen	89
2.4.3.3 Mangelnde Berücksichtigung des exophytischen Teiles	90
2.4.4 Mitoseindex	90
2.4.4.1 Vorteile der verwendeten Definition (nach Schmoeckel)	90
2.4.4.2 Mitoseindex und Tumordicke	91
2.4.4.3 Prognostische Bedeutung des Mitoseindex	92
2.4.5 Prognostischer Index	93
2.4.5.1 Erhöhte Aussagekraft im Vergleich zur Tumordicke allein und zur Invasionstiefe	94

VIII

	Seite
2.4.5.2 Entscheidungshilfe bei differenzierter Therapie von Melanompatienten	96
3. ZUSAMMENFASSUNG	97
4. LITERATURVERZEICHNIS	101
5. DANKSAGUNG	143
6. LEBENSLAUF	144

1. MALIGNES MELANOM - KRANKHEITSBILD

1.1 Definition der Bezeichnung und geschichtlicher Rückblick

1.1.1 Bezeichnung "Malignes Melanom"

Als "Malignes Melanom" (MM) bezeichnet man international einheitlich einen von den pigmentproduzierenden Zellen des menschlichen Körpers, den Melanozyten, ausgehenden malignen Tumor (37, 75, 100, 121, 171, 172, 177, 205, 268, 282).

Man unterscheidet die nachstehend genannten Melanomtypen:

- | | |
|---|-------|
| - Lentigo malignes Melanom | (LMM) |
| - Superfiziell spreitendes Melaom | (SSM) |
| - Akro-lentiginöses Melanom | (ALM) |
| - Noduläres Melanom - primär knotiges Melanom | (NM) |
| - Unklassifizierbares Melanom | (UMM) |
| (siehe Seite 24 - 29). | |

Verschiedene synonyme Bezeichnungen sind heute unüblich:
z.B. Melanomalignom, Menoblastom, Melanosarkom (121).

Der Begriff "Benignes juveniles Melanom", der als Synonym für den "Naevus Spitz" verwendet wird, kann irreführend sein; er sollte daher vermieden werden.

Das maligne Melanom ist eine Geschwulst, die primär in jedem Körperbereich auftreten kann. Neben der Haut, die vorwiegend davon betroffen ist, können auch andere Gewebe in Betracht

kommen, in denen Melanozyten vorhanden sind, so auch Mund- und Nasenschleimhaut, Augenbulbus, Pia mater; selten ist es in inneren Organen zu finden wie Ösophagus, Nebenniere, Galle und Harnblase (4, 75, 100, 129, 226).

1.1.2 Geschichtlicher Rückblick

Schon im Altertum war eine schwarze Hautveränderung unter der Bezeichnung "Melas" bekannt (Griechisch: melas = schwarz). Hyppokrates, der als Begründer der rationalen Medizin gilt (460 - 377 v. Chr.), erwähnt und beschreibt in seinen Aphorismen erstmals die schwarzen Geschwülste als Melasmata (128, 140, 171); man kann dabei an ein malignes Melanom im heutigen Sinn denken. Vermutlich handelte es sich damals aber auch um andere, z.T. benigne pigmentierte Hauttumoren wie seborrhoische Warzen und pigmentierte Basaliome.

Der hypokratische Kreis stellt u.a. die Bedeutung der richtigen Mischung und guten Beschaffenheit der Körpersäfte im Menschen heraus (Säftelehre).

Galen (131 - 203 n. Chr.) erweiterte die "Säftelehre (Humoralpathologie)", die bis ins 18. Jahrhundert die Medizin beherrscht. Entsprechend der Säftelehre führt er die Melasmata auf die "Atra bilis" und auf "Blutverderbnis" zurück.

Morgagni erkennt als erster im 18. Jahrhundert die schwarzen Tumoren (Melasmata) als eigenständige Erkrankung und ordnet sie den schwarzen Lungentumoren zu (215).

Laennec gibt erstmals eine genaue und ausführliche Beschreibung der schwarzen Tumoren als "Melanosis"; er sieht in ihr eine Krebsart (157).

Unter dem Begriff "Melanosis" zählt er alle schwarzen pathologischen Veränderungen in den Geweben mit Ausnahme der schwarzen Lungentumoren.

Er teilt die Tumoren in homologe und heterologe Geschwülste ein. "Homolog" nennt er Geschwülste aus Geweben, die im menschlichen Organismus eine Analogie haben; "heterolog" sind Geschwülste, die durch pathologische Zustände erzeugt sind und kein analoges normales Gewebe aufweisen. Nach Laennec ist die "Melanosis" den heterologen Tumoren zuzuordnen.

Viele andere (französische, englische und deutsche) Krebsforscher haben sich mit den schwarzen Tumoren beschäftigt. Aus ihren Untersuchungen entstanden unterschiedliche Theorien und Auffassungen über die Einteilung der Tumore sowie über die Zugehörigkeit der Melanosis zu bestimmten Tumorgruppen. Vor Beginn der histologischen Periode war die Meinung weit verbreitet, daß die Melanosis eine eigenständige Krankheit ist.

Gayol und Bayle (48) zählten als Anhänger der "Diathesenlehre" die Melanosis nicht zu den Krankheiten karzinogener Art.

Hey (127) und Wardrop (291) sind die bedeutensten der englischen Forscher, die rein anatomisch zwischen dem üblichen "Cancer" und einer eigenständigen Geschwulst differenzieren, dem "Fungus haematodes".

Deutsche Forscher haben den "Fungus" mikroskopisch und makroskopisch genau vom "Cancer" differenziert; sie halten die Melanosis für eine Variante des Fungus.

Meckel (203) und Walther (289) erkennen als erste unter ihnen die absolute Malignität der schwarzen Tumore, die sie als "bösartige Melanose" bezeichnen.

Alibert (6) unterteilt die schwarzen Tumoren in drei pigmentierte und drei unpigmentierte Arten. Die erste pigmentierte Tumorart bezeichnet er als "globulöser Krebs" oder "Cancrum"; sie kann über den ganzen Körper verteilt sein. Nach heutigen Erkenntnissen gehört sie zum "Malignen Melanom".

Die zweite pigmentierte Tumorart nennt er "Anthrazit-farbenen Krebs" oder "Cancrum anthracicum"; sie befindet sich nur in den Gewebszellen der Haut.

Die dritte pigmentierte Tumorart bezeichnet er als "Cancer melane" oder "Cancer melanum"; sie zeigt sich unter dem Aspekt einer Mehrzahl von Tumoren.

Fuchs (90) und Rayer (234) befassen sich etwa zur gleichen Zeit mit dem schwarzpigmentierten Tumor. Rayer beschreibt sogar einen Primärtumor der Fußsohle.

Carswell (46) erkennt 1833 die Tumore als Neoplasma. Er verwendet als erster die Bezeichnung "Melanom" für die Gesamtheit der melanozytischen Tumoren; dazu zählt er auch die gutartigen Nävi.

Virchow (283, 284), der bedeutendste deutsche Pathologe des 19. Jahrhunderts, unterscheidet - gestützt auf sein bahnbrechendes Werk "Die Zellulärpathologie" und seine Abhandlung "Geschwülste" - einfache Melanome, Melanosarkome und Melanokarzinome. Die Bezeichnung "Melanome" steht bei ihm für gutartige, pigmentierte Tumoren (Nävi), "Melanosarkome" und "Melanokarzinome" für bösartige Tumoren. Klinisch sind die Arten nicht zu unterscheiden, wohl aber histologisch.

Nach Virchow ist die Melanogenese mit der Frage nach der Nävusgenese verknüpft. Er betrachtet die Nävuszelle als den einzigen ursprünglichen Bildungsort der Melanome.

Soldau 1899 (264) und später Masson 1926 (184) stehen im Gegensatz zu dieser Theorie. Sie halten die Nervenendigungen der Haut für den Ursprungsort der Melanome.

Miescher (206) gelangt jedoch 1933 zur gleichen Schlußfolgerung wie Virchow. Alle Nävuselemente gehören nach ihm einem genetisch einheitlichen System an.

Harrison (115) stützt diese Hypothese. Er weist 1910 durch entwicklungsmechanische Experimente nach, daß Zellkomplexe im Bereich der Neuralleiste bei Kaltblütern die Fähigkeit zur Pigmentbildung besitzen.

Rawles (233) findet bei seinen Forschungen entsprechendes für Säugetiere.

El Bahravi (77) beschreibt 1922 kutane Pigmentlager, die im 4. und 5. Embryonalmonat auftraten, später aber verschwanden.

Nach heutiger allgemeiner Auffassung wandern die aus der Neuralleiste stammenden Melanozyten innerhalb der ersten 32 Tage der Fetalentwicklung in die Haut. Nach Mishima (211, 212) bilden sie dort einerseits zuerst Nävoblasten und dann Nävozyten, die später zu nävozytischen Melanomen führen können; andererseits bilden sie Melanoblasten und dann Melanozyten, die sich in der Epidermis oder in der Dermis ansiedeln und zu Melanomen führen können.

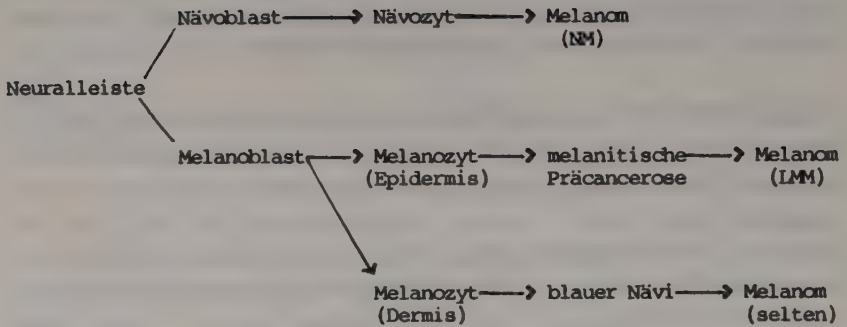


Abbildung 1: Abstammung der Melanome nach Mishima (211, 212)

1.2 Ursprung und Ursachen der Entstehung, Häufigkeit

1.2.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom ist ein seltener Tumor. Es hat nur eine geringe Morbidität von 2 bis 20 auf 100.000 Einwohner pro Jahr und eine relativ niedrige Mortalität von 0,1 bis 3,3 auf 100.000 Einwohner pro Jahr (25, 250, 258, 261, 276).

Unter den bösartigen Tumoren kommt das maligne Melanom mit einer Häufigkeit von etwa 1 bis 2 % vor (190); es ist die Ursache von 1 % aller Todesfälle (258).

Sein Anteil an allen malignen Hauttumoren beträgt ca. 3 %; es ist jedoch mit fast 70 % an den Todesfällen beteiligt, die durch Hautkrebs verursacht werden (146).

Die Inzidenz des malignen Melanoms nimmt seit etlichen Jahren in verschiedenen Teilen der Welt, vor allem in Europa, Nordamerika und Australien ständig zu (27, 61, 62, 67, 68, 81, 82, 92, 146, 152, 179, 180, 181, 183, 199, 231, 297).

Sie beträgt heute für weißhäutige Rassen um vier neue Fälle mehr pro 100.000 Einwohner und Jahr (181, 205). Die Ursachen für die fortschreitende Zunahme der malignen Melanome sind noch nicht befriedigend geklärt. Betroffen sind in erster Linie hellhäutige Menschen europäischer Abstammung; dagegen erkranken Farbige weitaus seltener (82, 146). Die Morbiditätsunterschiede bei verschiedenen ethnischen Gruppen lassen eindeutig erkennen, daß genetische Faktoren und ethnische Prädispositionen bei der Melanomentstehung eine Rolle spielen.

Weiterhin lassen epidemiologische Untersuchungen vermuten, daß Sonnenstrahlen eine wichtige Bedeutung bei der Melanomentstehung haben. Überall dort, wo Europäer einer besonders intensiven Sonnenexposition ausgesetzt sind, kommen Melanome auffallend häufig vor, z.B. Australien (158, 199), Israel (10, 216) und Südstaaten der USA (62, 146, 185).

In Ländern, die sich über mehrere Breitengrade erstrecken, nimmt die Häufigkeit der Melanome nach dem Äquator hin zu (199). In Dallas (Süden der USA) wurden Melanome signifikant häufiger registriert als im nördlichen Detroit (146), im Süden Norwegens dreimal so häufig wie im Norden des Landes (180).

Auch in Australien wurden solche Unterschiede beobachtet (199). Die eingewanderte Bevölkerung weist dort die höchste Melanominzidenz auf; sie beträgt 16 neue Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr gegenüber fast 0 % für die australischen Ureinwohner (67, 68, 69).

Israelische Autoren konnten an europäischen Einwanderern eine eindeutige Abhängigkeit der Melanomfrequenz von der Dauer der Sonnenexposition und vom Pigmentgehalt der Haut nachweisen (216).

In der Bundesrepublik Deutschland weist das maligne Melanom heute eine Häufigkeit von etwa 7 bis 8 (92, 121), in Hessen sogar 10 Fälle je 100.000 Einwohner auf (231). Dies entspricht einer Verdoppelung der Häufigkeit der Melanopatienten in den letzten Jahren und zwar im "echten Sinn", also nicht nur "scheinbar" infolge besserer diagnostischer Erfassung (152).

1.2.2 Entstehungsmodus

Histologische, biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß die kutanen malignen Melanome von dem melaninbildenden Zellsystem, den Melanozyten der Epidermis, ausgehen. Dabei können sie sich auf unterschiedlicher Grundlage zu den verschiedenen Melanomentypen entwickeln. Deshalb lag es nahe, die Melanome nach ihrem Entstehungsmodus zu klassifizieren, wie dies Allen und Spitz (7) 1953 getan haben.

1.2.2.1 De novo-Entstehung auf klinisch unveränderter Haut

Die prozentualen Zahlenangaben über die Häufigkeit sich derartig entwickelnder Melanome variieren zwischen 10 und 30 % (37, 208, 268). Es entwickelt sich ein superfiziell spreitendes Melanom oder primär noduläres Melanom.

1.2.2.2 Entstehung auf pigmentiertem Naevuszellnaevus (NZN)

Über die Entstehungshäufigkeit eines malignen Melanoms auf dem Boden präexistenter pigmentierter Naevuszellnaevi divergieren die Meinungen.

Bis heute ist noch nicht geklärt, ob es sich bei dieser Melanomentstehung um eine maligne Transformation von Naevuszellen oder um eine De novo-Entwicklung eines malignen Melanoms in dem besonders günstigen Mikromilieu eines Naevus handelt (38, 193, 225).

Allgemein wird angenommen, daß innerhalb eines pigmentierten NZN Zellen an der Epidermis-Cutis-Grenze, wo sie häufig in vermehrter Anzahl zu beobachten sind, maligne entarten. Es soll aber nicht zu einer malignen Transformation ruhender dermalen Naevuszellen kommen (37, 130).

Aus dermalen Naevuszellen scheinen sich maligne Melanome sehr selten zu entwickeln, was auch dokumentiert wurde (29).

Gertler und Gartmann (102) haben bereits vor Jahren darauf hingewiesen, daß pigmentierte NZN, die sich bei Erwachsenen entwickeln, eine größere Neigung zu Malignisierung besitzen.

Neu entstandene, noch 1 bis 4 mm kleine schwärzliche Pigmentflecken im Sinne eines sog. "Naevoiden Lentigo" (99, 172, 293) sind äußerst selten Vorstufen junctionaler Melanozyten-Naevi, sondern meist histologisch zufällig entdeckte Frühstufen eines malignen Melanoms.

1.2.2.3 Entstehung auf congenitalen Naevuszellnaevus

Die relativ seltenen bereits bei der Geburt bestehenden congenitalen Naevi werden nach ihrer Größe unterteilt in

- kleine congenitale Naevi mit einem Durchmesser $\leq 1,5$ cm
- mittelgroße congenitale Naevi mit einem Durchmesser von 1,5 bis 20 cm
- große congenitale Naevi mit einem Durchmesser > 20 cm.

Die kleinen congenitalen Naevi sind klinisch von erworbenen Naevuszellnaevi schwer oder gar nicht abzugrenzen.

Die großen congenitalen Naevi haben eine unregelmäßige Oberfläche; mitunter sind sie intensiv pigmentiert und behaart (Naevi pigmentosi et pilosi).

Im Bereich der congenitalen Naevi können maligne Melanome entstehen. Das Risiko zur malignen Transformation ist insbesondere für die großen congenitalen Naevi erhöht; sie sind in etwa 10 bis 25 % der Fälle der Boden für die Entwicklung maligner Melanome (36, 84, 107, 166, 259). Deshalb sollte die frühzeitige Exzision mit plastisch chirurgischer Versorgung nicht nur aus kosmetischen, sondern auch aus prophylaktischen Gründen angestrebt werden (37). Das Risiko der kleinen congenitalen Naevi wird derzeit noch kontrovers beurteilt (148, 238).

Einige Autoren halten sämtliche congenitalen Naevi, auch solche mit einem Durchmesser unter 2 mm, für potentiell gefährlich und empfehlen ihre prophylaktische Exzision (265).

Anamnesticke Hinweise auf eine "schon immer" oder "seit Geburt" bestehendes Pigmentmal lassen in einem Viertel bis zur Hälfte den Zusammenhang mit einem präexistenten Naevuszellnaevus vermuten (167, 225, 270). Allerdings konnten bei histologischen Untersuchungen (52, 54, 194) nur in 10 bis 20 % der Fälle noch unzweifelhafte Reste NZN aufgefunden werden.

1.2.2.4 Entstehung auf dem Boden eines blauen Naevus

In extrem seltenen Fällen können auf dem Boden eines Naevus coeruleus (blauer Naevus) maligne Melanome entstehen (37); sie gelten als besonders bösartig, vermutlich weil die Früherkennung schwierig ist. Bei dieser Form der Melanomentwicklung ist auch nicht geklärt, ob es sich um eine maligne Transformation der melanozytischen Naevuszellen im dermalen Bindegewebe oder um ein von diesen Zellen unabhängiges syntopes Ereignis handelt (37).

1.2.2.5 Entstehung auf dem Boden einer Lentigo maligna (Morbus Dubreuilh Hutchinson)

In etwa 5 % der Fälle (205) - es werden auch 9 bis 13 % genannt (31, 285, 286) - entwickeln sich maligne Melanome auf dem Boden einer Lentigo maligna.

Es handelt sich dabei um eine melanozytische Präcancerose (deshalb die alte Bezeichnung "Melanosis circumscripta präcancerosa Dubreuilh), die vorwiegend auf chronisch licht-exponierten Hautregionen entsteht. In über 80 % der Fälle sind alte Menschen, vor allem das weibliche Geschlecht davon betroffen (31, 37).

Sie imponiert als eine im Hautniveau liegende unterschiedlich stark pigmentierte Hautläsion mit unregelmäßigen Randknoten. Ein so entstandenes Melanom führt international die Bezeichnung "Lentigo-maligna-Melanom" (LMM) und entwickelt sich gewöhnlich nach Jahren, oft erst nach jahrzehntelangem Bestand aus einer Lentigo maligna (94, 126, 206, 251).

Histologisch werden in der Basalschicht der atrophischen Epidermis einzeln stehende atypische Melanozyten gefunden. Bei intraepidermaler Vermehrung und Bildung von Zellnestern dieser atypischen Melanozyten entsteht das "Melanoma in situ" (3), bei weiterer Proliferation mit Durchbrechung der Basalmembran das "invasive Lentigo-maligna-Melanom" (38).

1.2.2.6 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Melanomentstehung sind bis heute nicht restlos befriedigend geklärt worden.

Es werden verschiedene, in ihrer Bedeutung unterschiedliche ätiologische Faktoren der Melanomentstehung genannt, so daß eine multifaktorielle Genese angenommen werden kann.

Nachstehend beschriebene Parameter gewinnen zunehmend an Bedeutung.

1.2.2.6.1 Sonnenlichtexposition

In den fünfziger Jahren wurde, in Analogie zu Beobachtungen bei epithelialen Hauttumoren, die Vermutung geäußert, daß auch beim malignen Melanom das Sonnenlicht ein ätiologischer Faktor ersten Ranges ist (192).

Seitdem haben mehrere epidemiologische Untersuchungen den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Sonnenlichtexposition und Melanommorbidität weiter erhärtet.

Wie bereits oben (siehe Epidemiologie) angesprochen nimmt die Melanominzidenz, -morbidität und -mortalität in Ländern, die sich über mehrere Breitengrade erstrecken, nach dem Äquator hin zu (27, 163, 180, 198). Im Süden Norwegens ist die Melanominzidenz fast dreimal so häufig wie im Norden des Landes (179). In den USA nimmt die Melanomhäufigkeit von 2,7 auf 7,1 pro 100.000 Einwohnern Richtung Süden zu (62, 146, 185).

Entsprechende Erhebungen an europäischen Einwanderern, die eine eindeutige Abhängigkeit der Melanomfrequenz von der Dauer der Sonnenexposition und dem Pigmentgehalt der Haut nachweisen, gibt es auch für Israel (10, 216) und Australien (67, 68, 69, 158, 199).

Trotz dieser eindrucksvollen Studien sind die kausalen Beziehungen zwischen Sonneneinwirkung und Melanomgenese nicht so offensichtlich wie etwa beim Basaliom oder Plattenepithelkarzinom der Haut (125). Es kommen nämlich viele Melanome an zahlreichen Körperstellen vor, die nicht eine besondere Lichtexposition erfahren haben. Lediglich die Lentigo-maligna-Melanome weisen bei der Lokalisation eine Prädisposition für lichtexponierte Körperteile und speziell für das Gesicht auf. Dagegen läßt sich beim superfiziell spreitenden Melanom und nodulären Melanom nicht ohne weiteres vom Sitz der Tumoren auf einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Sonnenlicht schließen (95).

Die "Theorie der intermittierenden Lichtexposition" befaßt sich mit möglichen Gefährdungen durch Veränderungen der Umwelt und der dadurch vorgegebenen Exposition, unter anderem

in Urlaub und Freizeit. Immer mehr Menschen haben heute das Bedürfnis und die Möglichkeit in den verschiedenen Lebensabschnitten regelmäßig, kurz- oder langfristig in Urlaub und Freizeit ihre geographische Umwelt und dadurch auch die normalerweise vorgegebene Exposition zu verändern. Der "natürliche Bräunungsdrang" von nicht an extreme klimatische Bedingungen adaptierten, hellhäutigen Urlaubern kann schon zu einer Gefährdung führen.

Bei Fällen von Melanomentstehung sonnengeschützter Lokalisation könnte das Sonnenlicht aber einen indirekten Einfluß haben. Es erzeugt unter Umständen einen humoralen Solarzirkulationsfaktor, sog. "Solar Circulating Factor" im Körper, der die maligne Transformation in Melanozyten und benignen Naevi anregt und Tumoren in nicht lichtexponierten Körperstellen induziert (163). Trotz dieser imponierenden ätiologischen Implikationen der UV-Genese bei der Melanomentstehung erscheinen Zweifel an einer Beziehung berechtigt (191, 269, 271).

1.2.2.6.2 Ethnische Faktoren

Neben der Sonnenlichtexposition spielen ethnische Faktoren bei der Genese des malignen Melanoms eine Rolle. Dabei zeigen die malignen Melanome typisch rassische Besonderheiten.

Matas stellte 1896 eine geringere Inzidenz des malignen Melanoms unter der schwarzen Bevölkerung fest.

Heute ist bekannt, daß Menschen mit schwacher Photoprotektion und mit rotblondem Haar, blauen Augen, heller sonnenempfindlicher Haut (vor allem die sog. keltische Rasse) eine

ethnische Prädisposition zur Melanombildung aufweisen und in allen Ländern die Häufigkeitsstatistiken anführen (61, 101, 158, 190, 191, 207, 214, 287).

Die asiatische und die schwarze Bevölkerung wird viel seltener von malignen Melanomen befallen (296). Bei Schwarzen und Asiaten entstehen die Tumoren vornehmlich an unpigmentierten Haut- und Fußflächen, Nagelbett und Mundschleimhaut (85, 106, 153, 252, 296).

Die ätiologische Relevanz der ethnischen Einflüsse bei der Melanomgenese wird durch die Beobachtung untermauert, daß die Mortalität und die Inzidenz bei verschiedenen ethnischen Gruppen, die in denselben geographischen Gebieten leben, sehr unterschiedlich sind (62, 297).

1.2.2.6.3 Hereditäre Faktoren

Über die Existenz genetischer Faktoren bei der Entwicklung eines malignen Melanoms bestehen heute keine Zweifel mehr. Die ersten Fälle von hereditären malignen Melanomen der Haut beim Menschen wurden im Jahre 1952 beschrieben (49, 109). Der Vererbungsmodus scheint einem autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz oder polygenetischem Erbgang zu entsprechen (159, 173, 282).

Nach der neueren Literatur wird ihre Häufigkeit mit 1 bis 7 % aller malignen Melanome angegeben (11, 12, 89, 145, 159, 275, 288). Sie sind gekennzeichnet durch ein frühes Manifestationsalter, das Vorkommen von multiplen primären Melanomen bei gleichmäßiger Geschlechtsverteilung, Koinzidenz mit anderen malignen Tumoren und sie ermöglichen eine verhältnismäßig günstige Prognose (11, 35, 108, 159, 288).

Als Sonderform des hereditären malignen Melanoms ist das dysplastische Naevus-Syndrom zu erwähnen, früher auch "BK-Mole-Syndrom" oder "precursor mole syndrome" genannt (56, 89, 236). Andere Autoren schlugen hierfür die Bezeichnung "FAMMM-Syndrom" (familial atypical multiple mole melanoma syndrome) vor (174).

Es handelt sich um ein distinktes dermatologisches Syndrom mit genetischem Hintergrund. Vorwiegend tritt es auf bei Patienten mit multiplen, großen, unregelmäßig und ungleichmäßig pigmentiert geformten, klinisch wie histologisch atypischen dysplastischen Naevi, die vermehrt zur malignen Entartung neigen. Sowohl die Patienten als auch ihre engsten Verwandten besitzen ein hohes Risiko zur Entwicklung von Melanomen.

Diese dysplastischen Naevi, die als Vorläufer des malignen Melanoms gewertet werden, sind jedoch auch bei Individuen ohne Melanomvorgeschichte zu finden (78).

Sie zeigen histologisch atypische Melanozyten, vorwiegend in kleinen Gruppen, aber auch einzeln lokalisiert. Die Melanozyten haben reichlich granuliertes, feinpigmentiertes, helles Zytoplasma und einen dunklen exzentrisch liegenden Kern. Ein lymphozytäres Infiltrat mit Beimengung von Melanophagen ist praktisch immer vorhanden (177, 262).

Im übrigen unterscheiden sich die familiären malignen Melanome klinisch und histologisch nicht von anderen.

1.2.2.6.4 Traumatische Faktoren

Über die Bedeutung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Trauma bei Unfällen, Verletzungen, Scheuerungen und dem

malignen Melanom ist viel diskutiert worden.

Einige Autoren messen diesem Faktor ein großes ätiologisches Gewicht bei, andere dagegen verneinen jegliche kausale Beziehung zwischen wiederholtem Trauma selbst benigner pigmentierter Geschwülste und dem malignen Melanom (268, 269, 282). Heute wird allgemein der Einfluß eines Traumas auf die Melanomentstehung für unbedeutend gehalten (93, 239).

1.2.2.6.5 Hormonelle Einflüsse

Die Annahme, daß auch hormonelle Faktoren bei der Entstehung maligner Melanome beteiligt sein können, stützt sich auf geschlechtsspezifische Unterschiede (160, 189).

Die hormonelle Beeinflussung von malignen Melanomen ist auch durch klinische Beobachtungen und Befunde belegt (8, 25, 109, 160, 189, 237, 255, 295). Dabei wurde festgestellt:

- höhere Melanominzidenz bei Frauen in West- und Vorder-europa (121, 228), nicht aber in den USA und Australien (20, 32, 237)
- selteneres Auftreten in der Pubertät
- bessere Prognose bei Frauen als bei Männern
- schlechte Prognose bei Frauen nach der Menopause
- bessere Prognose bei Multiparae als bei Nullparae
- postpartale Rückbildung von malignen Melanomen.

Der Einfluß einer Gravidität auf die Entstehung und den Verlauf einer Melanomerkrankung bei der Frau ist kontrovers diskutiert worden (142, 151, 278). Bekannt ist, daß in der Schwangerschaft Pigmentgeschwülste aktiviert werden können.

Außerdem kann sich eine Schwangerschaft auch dadurch nachteilig auf eine Melanomkrankheit auswirken, daß sie zu einer Stimulation des Wachstums des malignen Melanoms führt. Die Befunde sind jedoch widersprüchlich.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß Prognose und Krankheitsverlauf bei Schwangeren und Nichtschwangeren mit gleichen prognostischen Parametern (Tumordicke, Invasionstiefe, prognostischer Index) praktisch gleich sind (111, 160).

Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese klinischen Beobachtungen und Befunde weiterhin als richtig bestätigt werden können.

Frauen suchen bekanntlich häufiger als Männer den Arzt auf (38, 186, 222); schon deshalb können dünnere Tumoren im Anfangsstadium mit besserer Prognose diagnostiziert und therapiert werden (38, 188, 260). Bei Männern kommt das maligne Melanom in der prognostisch ungünstigeren Stammlokalisation häufiger vor, während es bei Frauen in der prognostisch günstigeren Lokalisation an den unteren Extremitäten häufiger ist (37, 116). Frauen erkranken auch öfter an den prognostisch günstigeren Melanomentypen wie SSM oder LLM, Männer dagegen mehr am ungünstigen NM (65).

1.2.2.6.6 Weitere Hypothesen zur Ätiologie der Melanomgenese

Außer den genannten ätiologischen Faktoren, die bei der Melanomgenese eine Rolle spielen, gibt es noch einige Aspekte, die im Zusammenhang mit der Melanomentstehung gebracht werden. So wird eine kausale Beteiligung von Onkoviren vermutet (23, 24, 25); auch bestimmte Beschäftigungen (164, 216), von

außen einwirkende Chemikalien wie polychlorierte Biphenyle (15) und andere Petrochemikalien (33) sollen Auswirkungen haben. Nicht zuletzt werden auch immunologische Faktoren genannt. Bekannt ist, daß Patienten mit "Xeroderma pigmentosum" signifikant häufig an malignem Melanom erkranken (108).

Alle diese Zusammenhänge sind jedoch fraglich; sie bedürfen weiterer Aklärung und Verifizierung.

1.3. Klinik

1.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung .

Maligne Melanome können sich in jedem Alter des Menschen bilden; zwischen jugendlicher und seniler Altersklasse können sie einer ungewöhnlich breiten Variation unterliegen (38, 100, 119, 121).

Keinesfalls werden vorzugsweise ältere Menschen befallen, wie dies bei anderen malignen Tumoren geschieht.

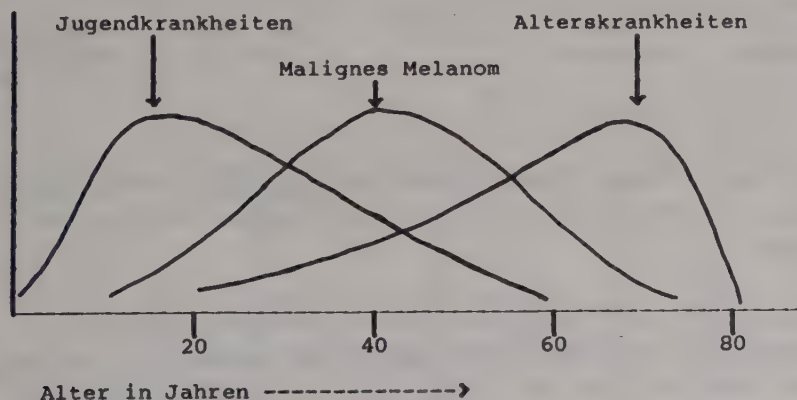


Abbildung 2: Typische Formen der Altersverteilung
(in Anlehnung an Heite [119, 121])

Diagraphisch betrachtet folgt das maligne Melanom in seiner Altersverteilung nicht der nach rechts gerichteten Schiefe bei Alterskrankheiten bzw. der nach links gerichteten Schiefe bei Jugendkrankheiten, sondern zeigt eine symmetrische Glockenkurve.

Maligne Melanome der Haut überwiegen in den mittleren Lebensjahren (121).

Ähnlich wie beim Mammakarzinom sind vorwiegend jüngere Erwachsene zwischen viertem und sechsten Lebensjahrzehnt betroffen. Nach Geschlechtern scheint sich die Häufigkeit der Altersverteilung nicht zu unterscheiden (282). Verschiedene Studien in mehreren Ländern - nicht in Australien und USA (20, 32, 237) - ergaben aber, daß das weibliche Geschlecht bei der Verteilung der Melanome nach Geschlechtern häufiger betroffen ist als die Männer und zwar in einem Verhältnis 1:1,8 (100, 110, 121, 179, 228). Andererseits sollen Studien, z.B. in Südafrika ergeben haben, daß die Männer überrepräsentiert sind (193). Manche Autoren sind jedoch der Ansicht, daß eine eindeutige Geschlechterbevorzugung bei der Melanomverteilung nicht besteht (140).

1.3.2 Lokalisation

Maligne Melanome können grundsätzlich in jeder Körperregion und jedem Gewebe auftreten, in dem Melanozyten vorhanden sind.

Das Organ "Haut" weist die stärkste Melanozytendichte auf; etwa 90 % aller malignen Melanome sind deshalb auf der Haut manifestiert. Der Rest von 10 % ist extrakutan (135), z.B. an Augenbulbus (129), Mundschleimhaut (30, 257), Genital- und Anorektalregion (224) und - jedoch selten - an inneren Organen wie Ösophagus, Gallenblase (226) und Harnblase (4).

Bei dem Vergleich der anatomischen Häufigkeitsverteilung der malignen Melanome auf die verschiedenen Körperregionen und nach Geschlechtern zeigt sich ein unterschiedliches Verteilungsmuster (140). Am häufigsten ist das Melanom mit ca. 24 bis 37 % an den unteren Extremitäten lokalisiert; knapp darauf folgt die Lokalisation am Kopf- und Halsbereich. Melanome des Stammes und der oberen Extremitäten sind seltener (7, 222, 223, 232).

Durch verschiedene Studien und Statistiken wurde herausgefunden (132, 209, 218, 247), daß am Stamm lokalisierte Melanome, besonders im Bereich der Schulter und des oberen Rückens vorwiegend das männliche Geschlecht befallen (247). Das Verhältnis Mann zu Frau beträgt 1:0,58 (116). Bei den Melanomen in den unteren Extremitäten, besonders den Waden, überwiegt das weibliche Geschlecht im Verhältnis 1:3,46 (116, 213, 247).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung (in %) der Primärmanifestation des malignen Melanoms

Studie der Forschungsstätte	Lokalisation							
	Kopf, Hals (Gesicht)		Stamm		obere Extremität		untere Extremität	
	M	F	M	F	M	F	M	F
3rd Nat.Canc. Survey, USA 1975 (218) n = Frauen 1198 Männer 1103	26,6 (11,9)	17,1 (10,4)	38,6	21,9	21,5	26,3	13,3	34,7
Erlangen 1967-1978 (121) n = Frauen 194 Männer 110	10,0	9,8	57,3	12,9	13,6	19,3	20,0	28,8

M = Männer, F = Frauen, n = Zahl der Fälle

Tabelle 2:

Sammelstatistik Autor	Lokalisation									
	Kopf, Hals		Stamm		obere Extremität		untere Extremität		Füße	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Hempel et al. (122) 1973 n = 3271	28	26	36	23	10	15	21	33	5	3
Franklin et al. (88) 1975 n = 296	29	15	39	24	9	12	16	42	6	6
Maillard et al. (182) 1971 n = 574	19	20	33	17	14	12	33	51	1	0,3
Illig (136) 1976 n = 466	30	32	40	12	10	16	20	40	-	-

M = Männer, F = Frauen, n = Zahl der Fälle

1.3.3 Typenklassifikation

Das klinische Bild eines malignen Melanoms ist außerordentlich variabel und weicht vielfach vom "schwarzen Tumor" ab (37, 100, 282). Die morphologischen Varianten

- Größe, Gestalt, Tiefenausdehnung, Farbe und sekundären Veränderungen
- Nässen, Erosionen, Ulzerationen, papillomatöse und verruziforme Entwicklungen

oder auch regressive Veränderungen sind unterschiedlich ausgeprägt. Sie führen zu mannigfaltigen Erscheinungsformen der malignen Melanome, ein typisch charakteristisch zu umschreibendes malignes Melanom existiert nicht (37).

Diese vielgestaltigen Formen des kutanen malignen Melanoms erfordern eine Einteilung in verschiedene Typen (siehe 1.1.1). Erst Ende der 60er Jahre gelang den Arbeitsgruppen von Clark in Boston (51, 52, 53) und McGovern in Sydney (193, 194, 195, 196) der Durchbruch zu einer Klassifikation der malignen Melanome nach klinischen, histomorphologischen und pathobiologischen Kriterien. Danach werden maligne Melanome mit direkter (vertikaler) Progression von solchen mit indirekter (horizontaler) Progression unterschieden.

Die Melanomtypen mit indirekter Progression durchlaufen zunächst eine monate- bis jahrzehntelange oberflächliche, horizontale Wachstumsphase. Sie zeigen sich dabei klinisch als kaum oder nicht tastbare, sich vergrößernde pigmentierte Hautläsionen, die selten metastasieren. Bei der späteren invasiven (vertikalen) Wachstumsphase erscheinen klinisch tastbare Tumorknoten in der Läsion, die mikroskopisch als massive Invasion von Tumorzellen tief in die Epidermis imponieren; zu diesem Zeitpunkt ist das Risiko einer Metastasierung signifikant erhöht.

Die Melanome mit direkter Progression sind von Anbeginn durch Tiefenwachstum mit Invasion der Dermis gekennzeichnet; sie zeigen eine starke Neigung zur Metastasierung. Deshalb erfolgt die Typenklassifizierung histologisch unter Einbeziehung klinischer Parameter. Die alleinige histologische Untersuchung ohne Kenntnis klinischer Hinweise erlaubt, nämlich in ca. 13,7 % der Fälle keine sichere Abklärung des Melanomtyps (293, 294). Die Klassifizierung hat allerdings nach Berücksichtigung histologisch prognostischer Faktoren (Tumordicke, prognostischer Index) keine prognostische Relevanz.

1.3.3.1 Indirekte Progression

1.3.3.1.1 Lentigo-maligna-Melanom (LMM)

Das Lentigo-maligna-Melanom betrifft überwiegend ältere Personen mit einem Häufigkeitsgipfel um das 75. Lebensjahr. In über 80 % der Fälle wird es am Kopf gefunden; bei Männern ist es vor allem auf der Stirn, bei Frauen meist auf den Wangen lokalisiert (31, 37, 52, 53, 75, 94, 100, 123, 132, 194, 282).

Es entwickelt sich vorzugsweise auf chronisch sonnenexponierter, aktinisch geschädigter Haut des Gesichtes und zwar auf dem zunächst unscheinbaren und einfarbig gelblich-bräunlichen im Hautniveau liegenden Hautfleck. Dieser breitet sich im Verlauf von Jahren unregelmäßig mit einer gesprenkelten Pigmentierung von braun bis schwarz aus und entwickelt Anteile von Regression. Die Ränder sind flach, unregelmäßig und unscharf begrenzt (31, 37).

Diese Hautläsionen, gehäuft beim weiblichen Geschlecht beobachtet, wird als "Melanosis circumscripta praeblastomatosa" oder auch "Lentigo maligna" bezeichnet (76, 94, 133, 251).

Die Veränderung ist als Präkanzerose (Melanoma in situ) solange ungefährlich, als sich darauf keine tumoröse Komponente entwickelt hat. Wann die horizontale in die vertikale Wachstumsphase übergeht und sich daraus ein LMM entwickelt, läßt sich nicht vorhersagen.

Histologisch ist es typisch, daß man an allen Seiten des Tumors eine innerhalb der Epidermis nach unten gerichtete, grenzflächenbetonte, nestförmige Segregation verschiedenartig atypischer, nicht selten spindeliger Melanozyten findet (52, 53, 194, 196). Das Follikelepithel ist meistens

beteiligt (1); die seitlich angrenzende Epidermis ist gewöhnlich atrophisch. In die obere Epidermis fällt eine deutlich aktinische Elastose; das entzündliche Infiltrat ist stark ausgeprägt.

Vereinzelte wird in der Literatur auch über das Vorkommen vom Lentigo-maligna-Melanom in nicht chronisch sonnenexponierten Hautregionen, z.B. am männlichen Genitale (224), berichtet.

1.3.3.1.2 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) (Synonym: Superficial spreading melanoma)

Das superfiziell spreitende Melanom ist der häufigste Typ aller malignen Melanome mit indirekter Progression. Es kann im Gegensatz zum LMM ubiquitär am gesamten Integument auftreten; vorwiegend ist es an den unteren Extremitäten bei Frauen und am Rücken bei Männern lokalisiert. Man findet es in jedem Lebensalter; am häufigsten wird es im 5. Lebensjahrzehnt diagnostiziert.

Nach anamnestischen Angaben der Patienten bildet sich die Neoplasie im Zusammenhang mit einer "schon immer bestehenden" oder "neu entstandenen" Pigmentläsion. Diese Läsion durchläuft, im Unterschied zum LMM, eine kürzere Wachstumsphase der indirekten Progression mit begrenzt invasivem Wachstum und weitete sich in Monaten, seltener in Jahren, pseudopodienartig aus. Die weitere Progression des Tumors zeigt sich am phasenhaften Ablauf bestimmter Farbnuancen, wobei die gelbbraunen, braunen und schwarzen Farbtöne auf das Frühstadium hinweisen; die bläulich-rötlichen Farbtöne deuten besonders die Tendenz zu invasivem Wachstum an.

Klinisch imponiert das SSM als flach erhabener, pigmentierter Tumor mit polyzyklischer oder bogiger Begrenzung und palpablen

Rändern. Die Oberflächenstruktur ist unregelmäßig und feinhöckerig; sie weist eine Landkartenstruktur mit minimaler Schuppung oder hämorrhagischer Krustung auf. Nicht selten sind graue oder weiße Regressionszonen in der Mitte des Tumors vorhanden. Durch die fortschreitende direkte Progression des Tumors entwickeln sich im Tumorareal mehrere Sekundärknötchen; sie verbreiten sich so, daß der größte Teil des ursprünglichen SSM von mehreren Knoten eingenommen wird.

Histologisch finden sich weitgehend einheitlich atypische Melanozyten mit großem Kern, perinukleärer Vakuolisierung, deutlichem Nukleolus und Zytoplasma, die an die Zellen eines Morbus Paget erinnern (sog. "pagetoides Melanom" nach McGovern). Diese Zellen sind während der horizontalen Wachstumsphase (indirekten Progression) als einzelne Zellen oder Zellnester in der Epidermis verstreut oder entlang der dermoepidermalen Grenzfläche angeordnet. Einzelne Zellen können dabei auch das Stratum papillare erreichen; gewöhnlich findet sich ein starkes entzündliches Infiltrat in der oberen Dermis. In der direkten Progressionsphase (vertikalen Wachstumsphase) erreichen Tumorzellaggregate das Stratum papillare oder tiefere Dermis-schichten. Die Epidermis im Randbereich besitzt häufig ein akanthotisch-verruziformes Relief; eine Elastose pflegt zu fehlen.

1.3.3.1.3 Akro-lentiginöses Melanom (ALM)

Reed hat 1976 (14, 235) als dritten Typ maligner Melanome mit indirekter Progression wegen Besonderheiten ihres biologischen Verhaltens die palmar-plantar und sub- bzw. periungualen malignen Melanome abgetrennt; er bezeichnet sie als akro-lentiginöse Melanome. Wie aus dem Terminus hervorgeht, werden von ihnen die Akren, Handteller, Fußsohlen, Nagelbett

befallen; zusätzlich kann ALM an Schleimhäuten auftreten. Es ist die häufigste Melanomform bei Schwarzen und Orientalen; bei der weißen Rasse kommt es relativ selten vor (85, 153, 252, 296).

Im Erscheinungsbild ähnelt es dem Lentigo-maligna-Melanom, doch sind die Unterschiede in Farbe und Pigmentierung oft weniger ausgeprägt.

Die vertikale Wachstumsphase ist klinisch wenig auffällig und wird wesentlich schneller als beim LMM durchlaufen. Klinisch lassen akro-lentiginöse Melanome einen knotigen Anteil erkennen und zusätzlich peripher einen im Hautniveau liegenden (lentiginösen) unterschiedlich pigmentierten, hell- bis dunkelbraunen Fleck. Auch Regressionsphänomene mit herdförmiger Aufhellung können dabei vorkommen.

Beim subungualen Befall sind meistens Daumen und Großzehen betroffen. Differentialdiagnostisch ist zunächst an ein subunguales Hämatom zu denken, das aber nicht von proximal nach distal verschwindet. Als wichtigstes diagnostisches Erkennungsmerkmal dient eine periunguale Pigmentsprenkelung im Sinne des sog. Hutchinson-Zeichens.

Histologisch ist das akro-lentiginöse Melanom charakterisiert durch ausgeprägte Akanthose, Verlängerung der Reteleisten und seine proliferierenden, intraepidermal gelegenen dysplastischen Melanozyten. Diese besitzen ein geblähtes helles Zytoplasma und einen großen Kern; sie haben lange, melaninhaltige Fortsätze, die über zwei bis drei benachbarte Keratinozyten hinwegreichen. Differentialdiagnostisch ist zu bedenken, daß auch Lentigo-maligna-Melanom und superficiell spreitendes Melanom an den Akren vorkommen können.

Die Prognose des akro-lentiginösen Melanoms unter den Melanomtypen mit indirekter Progression (Lentigo-maligna-Melanom, superfiziell spreitendes Melanom) ist relativ schlecht (185). Dies gilt auch für die malignen Melanome der plattenepithelialen Schleimhäute (Mund, Genitale, Anus). Maßgebend sind hierfür Besonderheiten der regionalen Lymphgefäßversorgung und mechanisch-traumatische Einflüsse (132).

1.3.3.2 Direkte Progression

Primär knotiges Melanom (NM)

(Synonym: Noduläres Melanom, nodular Melanoma)

Der Typ des nodulären Melanoms entwickelt sich definitionsgemäß ohne prämonitorische, radiale Spreitungsphase entweder auf klinisch unveränderter Haut oder im Bereich von Veränderungen wie pigmentierten Naevuszellnaevi.

Öfter als das endophytische Wachstum wird das exophytisch polypoide (pekunkuläre Wuchsform) angetroffen. Klinisch imponiert das NM als scharfbegrenzter, halbkugelig erhabener bis (gelegentlich) gestielter Knoten, dessen Pigmentierung zwischen blauschwarz, lila oder rotbraun variiert oder amelanotisch sein kann. Das Durchschnittsalter der Patienten mit NM liegt bei etwa 40 bis 50 Jahren; eine Geschlechtsbevorzugung besteht nicht.

Das NM kann in allen Körperregionen auftreten. Im Vergleich zu anderen Melanomtypen vollzieht sich die Entwicklung rasch, so daß die Anamnese meist kurz ist (von Wochen, Monaten bis zu zwei Jahren, evtl. aber auch mehr) (37, 38). Histologisch findet man einen knotigen, gegen das umgebende Gewebe scharf abgesetzten Tumor. Die Tumorzellkomplexe enden rundum

abrupt und grenzen nach drei Papillenspitzen an eine völlig normale Epidermis an. Die Tumorzellen können jede beliebige Morphe haben einschließlich epitheloid, spindelig oder kleinzellig (100). Um die Tumormasse kann ein entzündliches Infiltrat vorhanden sein.

1.3.3.3 Unklassifizierbare Melanome

Zu dieser Gruppe gehören Melanome, die sich nicht in die genannten Klassen einordnen lassen (100, 177, 285)-

1.3.3.4 Häufigkeitsverteilung der Typen

Bei der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Melanomtypen spielen ethnisch-rassische und geographische Faktoren eine Rolle; dies ist durch mehrere Studien belegt worden (168, 263, 296).

Bei der weißen Erdbevölkerung ist der überwiegend vorkommende Melanomtyp das superfiziell spreitende Melanom; der Häufigkeit nach folgt an zweiter Stelle das noduläre Melanom, an dritter Stelle das Lentigo-maligna-Melanom (140, 293). Das akro-lentiginöse Melanom ist bei der weißen Rasse selten vertreten; bei Schwarz-Afrikanern und Orientalen hat es den Hauptanteil an allen Melanomerkrankungen (168).

1.3.3.5 Expertenempfehlung zur Klassifikation nach Clark

Das Clark'sche Konzept wurde bei einer Expertentagung in Sydney, Australien (246), überarbeitet und im wesentlichen bestätigt (siehe Tabelle 3, Seite 31).

Die Expertenempfehlung zur Klassifikation und Nomenklatur der Melanomtypen hat Schmoeckel 1983 veröffentlicht (246).

1.3.3.6 Kritik zur Klassifikation

Die Klassifikation nach Clark (51, 52) wurde in der Fachwelt verschiedentlich kritisiert. Einige Kritiker halten wegen neuerer Erkenntnisse eine Überarbeitung für erforderlich. Infolge der weltweiten Häufigkeitszunahme der malignen Melanome wurden z.B. mehr Frühformen beobachtet und erkannt als bei der Clark'schen Klassifikation erwähnt sind. Ihre Reproduzierbarkeit ist nur begrenzt; ihre Anwendung für initiale maligne Melanome ist problematisch.

Sichere Kriterien für die Unterscheidung der verschiedenen Melanomtypen voneinander gibt es kaum. Hierzu kommt, daß fast alle Melanome oberflächlich epidermal in der Junktionszone entstehen, auch die primärknotigen (2, 246). Schließlich sind einige Melanomtypen nicht eindeutig in das Konzept der Clark'schen Klassifikation einzureihen.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Klassifikation und Nomenklatur
der Melanomtypen (246)

Vorläufer:	- Lentigo maligna
	- dysplastischer Naevi
	- atypische Melanozytenhyperplasien

Frühformen:	- nicht invasive maligne Melanome (in situ; Level I)
-------------	---

Invasive	- superfiziell spreitende maligne Melanome	(SSM)
maligne	- Lentigo-maligna-Melanom	(IMM)
Melanome:	- akral-lentiginöse Melanome	(ALM)

Die Differenzierung ergibt sich üblicherweise durch die oberflächliche (intraepidermale) Komponente im Randbereich.

- knotige (noduläre) maligne Melanome ohne angrenzende Komponente	(NNM)
--	-------

- spezielle Varianten: desmoplastische und neutrope maligne Melanome

- unklassifizierbare maligne Melanome

1.3.4 Früherkennung und Diagnose

1.3.4.1 Früherkennung

Die Prognose der malignen Melanome hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt heute bei 75 bis 80 % (68, 69); vor Jahren wurde sie noch mit etwa 50 % angegeben (37, 269, 270). Dieser deutliche Fortschritt bei der Verbesserung der Melanomprognose beruht weitgehend auf der frühzeitigen Erkennung und der Gewinnung neuerer klinisch-histologischer Erkenntnisse von Malignitätskriterien der Melanomerkrankung (248).

Der Früherkennung und der klinisch diagnostischen Treffsicherheit bei einem malignen Melanom im Initialstadium sind jedoch Grenzen gesetzt. Grund dafür ist einesteils die Vielzahl von fleck- oder tumorförmig auftretenden pigmentierten Veränderungen an der Haut, die als Differentialdiagnose in Betracht kommen; andernteils sind die gutartigen melanonävozyteren Tumoren den initialen malignen Melanomen besonders ähnlich (37, 300).

Das maligne Melanom beginnt, wie alle bösartigen Tumore, als lokalisierter Prozeß. Während der anfänglichen Entwicklungsphase zeigt es klinisch konkrete und charakteristische Kriterien, die den Verdacht auf das Initialstadium lenken (247, 248; siehe Tabelle 4). Die Verdachtsdiagnose und die Diagnosesicheresicherheit im Anfangsstadium würden beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer dieser Kriterien steigen, wie in einer Studie bewiesen wurde (248).

Tabelle 4: Klinische Kriterien für die Erkennung der
Entwicklungsstadien maligner Melanome

Symptome der anfänglichen Entwicklungsphase
(Verdacht auf Initialstadium)

- Unregelmäßigkeiten der Begrenzung
 - unregelmäßige Pigmentierung
 - glänzende oder schuppige Oberfläche
 - klinisch horizontaler Durchmesser über 5 mm
 - Alter des Patienten über 18 Jahre
-

Symptome fortgeschrittener Entwicklung
(Hinweis auf invasives Melanomwachstum)

- Flächenzunahme
 - knotiges Wachstum mit zum Teil bräunlich-schwärzlicher Pigmentierung
 - Neigung zur blutigen Exsudation, Erosion und Ulzeration
 - Auftreten peritumoraler Satelliten oder entzündeten Randsaums
-

Die Sicherung der Diagnose durch histopathologische Untersuchung ist auf jeden Fall erforderlich.

1.3.4.2 Differentialdiagnose

Die klinische Diagnose des malignen Melanoms ist auf jeden Fall Aufgabe des Dermatologen. Das klinische Bild des malignen Melanoms der Haut und vor allem die zahlreichen Differentialdiagnosen sind nämlich außerordentlich vielseitig; eine sichere Diagnostik ist auch für den Spezialisten nicht immer möglich, weil mehr als 70 gutartige, semimaligne und maligne Tumore, aber auch einige Hautkrankheiten, differentialdiagnostisch an ein malignes Melanom denken lassen können (37, 38, 96, 100, 132, 177, 250, 282, 300).

Selbst bei entsprechender klinischer Erfahrung wird der Prozentsatz von Fehldiagnosen von Spezialisten mit etwa 20 % angegeben (300).

Die wichtigsten und am häufigsten differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Diagnosen sind

- das pigmentierte Basaliom
- die pigmentierte Verruca seborrhoeica senilis
- das thrombosierte Angiom
- das Granuloma pyogenicum
- subunguale und subkorneale traumatische Hämatome
- das pigmentierte Dermatofibrom
- der blaue Naevus
- "aktiver" Naevuszellnaevus
- dysplastischer Naevus.

1.3.5 Klinische Klassifikation nach Stadien

1.3.5.1 TNM-System

Nach internationaler Vereinbarung unterscheidet man heute bei kutanem malignen Melanom zwischen drei Stadien:

- klinisches Stadium I ($T_1N_0M_0$) = Primär- bzw. Hauttumor allein)
- klinisches Stadium II ($T_1N_1M_0$) = Primär + regionäre Lymphknotenmetastasen)
- klinisches Stadium III ($T_1N_1M_1$) = Vorhandensein von Fernmetastasen).

Diese einfache klinische Klassifikation nach dem TNM-System gibt lediglich eine grobe Auskunft über die Prognose, die innerhalb der genannten Stadien weiten Schwankungen unterworfen ist.

1.3.6.2 Empfehlungen von AJC und UICC (9, 277)
 (American Joint Committee for Cancer und
 Unio Internationalis contra Cancrum)

Als man die besonders weitreichende Bedeutung der histologischen Parameter "Level of Invasion" (Clark et al., 1969; 52) und "Tumor thickness" (Breslow, 1970; 39) für die Prognose erkannte, wurde 1979 in gleicher Weise vom UICC (277) und vom AJC (9) eine postoperative, prätherapeutische, histopathologische Klassifikation empfohlen.

Diese Klassifikation berücksichtigt gleichzeitig die beiden histologisch nicht immer parallel laufenden Kriterien, nämlich die nach Clark Levels-orientierte maximale Invasions-tiefe und den maximalen vertikalen Durchmesser des primären Melanoms nach Breslow.

Die Einstufung erfolgt nach dem jeweils ungünstigeren Parameter; durch den Zusatz "a" oder "b" wird angegeben, ob Satellitenmetastasen und/oder In-transit-Metastasen vorhanden sind.

Hinsichtlich des regionalen Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasen wird bei bekanntem histologischen Befund des N- bzw. M-Stadium durch ein vorgesetztes "p", d.h. "postoperativ, pathologisch" gekennzeichnet.

1.3.6 Metastasierungsweg

Die wichtigsten Ursachen für die besondere Bösartigkeit des malignen Melanoms liegen in seiner hohen, oft frühzeitigen Metastasierungstendenz bei geringem Tumolvolumen (auch sehr kleine Melanome können metastasieren) (38) und in der unter Umständen sehr spät auftretenden ersten Metastasenbildung, die bis zu 15 Jahren (38, 83) nach Entfernung des Primärtumors erfolgen kann.

Die Metastasierung der kutanen malignen Melanome erfolgt lymphogen und/oder hämatogen; drei Viertel aller Fälle metastasieren primär lymphogen; ein Viertel hämatogen (187). Die Neigung zur lymphogenen Ausbreitung soll besonders für Melanome der Unterschenkel gelten (135, 227).

Bei der lymphogenen Ausbreitung sind zwei Vorgänge dominierend; in etwa zwei Drittel der Fälle treten als erstes Lymphknotenmetastasen auf, in einem Drittel schiebt sich der Tumor über die Lymphgefäße in seine unmittelbare Umgebung vor (sogenannte lymphatische Permeation) und bildet dort Satelliten (250). Es können aber auch sogenannte In-transit-Metastasen in den Lymphwegen zwischen dem Primärtumor und der regionalen Lymphknotenstation entstehen (135).

Ein anderer Weg der Metastasierung der Hautmelanome führt hämatogen in zahlreiche Organe wie die Haut, die inneren

Organe wie Lunge und Leber, das Skelett und das ZNS (hämatogener Typ) (22). Bei diesem Ausbreitungsweg ist ungeklärt, wann Gefäßeinbrüche tatsächlich zu hämatogenen Metastasen führen (135), denn eine Gefäßinvasion kann histologisch nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden (38) und korreliert stark mit der Tumordicke des Melanoms (243, 244).

Als Ursachen für die hämatogenen Metastasen können günstige Lebensbedingungen für die ausgestreuten Melanomzellen außerhalb des Primärtumors ebenso maßgebend sein, wie die Größe bzw. Zahl der Gefäßeinbrüche (136). Nödl (1972) beschreibt eine sekundäre Metastasierung in die Blutbahn, ausgehend von Mikrometastasen in den Randsinus der Lymphknoten (219).

1.4 Prognose

Die Vorhersage für das maligne Melanom der Haut steht, wie für alle malignen Tumore, in Beziehung zum Zeitpunkt der Erkennung; je früher ein Tumor erkannt und behandelt wird, desto besser ist seine Prognose.

Die Prognose ist von einer ganzen Reihe klinischer und histologischer, in ihrer Aussagekraft unterschiedlicher Kriterien abhängig. Deshalb müssen zur Therapieplanung bei Melanompatienten die wesentlichen prognostischen Faktoren der Erkrankung hinsichtlich des Metastasierungsrisikos bekannt sein.

Entsprechend den vorliegenden prognostischen Kriterien sollten die Patienten verschiedenen Risikogruppen zuteilt werden. Dies ermöglicht die Entscheidung über die chirurgische Behandlung und den Umfang der Exzision des Primärtumors, sowie über die eventuelle Notwendigkeit einer prophylaktischen Lymphknotendissektion oder einer adjuvanten Immunochemotherapie.

Im Vergleich zu den häufig vorkommenden Organmalignomen, z.B. Magen-, Pankreas- oder Bronchialkarzinom, ist das maligne Melanom bezogen auf die 5-Jahres-Überlebensraten weniger bösartig und seine Prognose günstiger (38).

Fälle mit späterer Metastasenbildung, unter Umständen bis 15 Jahre nach der Primärtumorexzision sind bekannt (38, 83). Daher ist die 5-Jahres-Überlebensrate kein sicheres Maß für die Prognose des malignen Melanoms; erst nach acht Jahren kommt es zu einer Stabilisierung der Absterbekurve (119, 121).

Insgesamt ist die Prognose der Melanompatienten in letzter Zeit vermutlich durch bessere Frühaufklärung deutlich günstiger geworden.

Die für die Prognose beim malignen Melanom der Haut wichtigen Kriterien werden nachstehend aus klinischer und histologischer Sicht betrachtet.

1.4.1 Prognose aus klinischer Sicht

1.4.1.1 Melanomstadium (siehe auch Seite 32 ff)

Das wesentlichste prognostische Kriterium ist das klinische Stadium, in welchem die Patienten zur Behandlung kommen. Läßt man Typ, Ort und Entstehungsweise maligner Melanome unberücksichtigt, so beträgt nach älteren Schweizerischen Erhebungen (269, 270) die 5-Jahres-Überlebensrate

- im Stadium I (ohne regionale Lymphknotenmetastasen) nur 51,1 %
- im Stadium II (mit regionalen Lymphknotenmetastasen) 12,6 %
- im Stadium III (mit Fernmetastasen) 0 %.

Nach neueren Erhebungen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I heute bis zu 75 % (38). In Australien wurde sogar eine Überlebensrate von 80 % nach fünf Jahren und von 72 % nach zehn Jahren festgestellt (67, 68, 69). Diese besseren Prognosen sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die malignen Melanome heute frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden.

In den regionalen Lymphknoten können aber bereits Metastasen verschleppt worden sein, bevor ein verdächtiger Testbefund zu erheben ist (34, 59, 86, 106, 138). Diese nur histologisch erfaßbare, d.h. klinisch okkulte Frühmetastasierung ist offenbar ein Grund dafür, daß im klinischen Stadium I auch bei radikaler Ausrottung des Primärtumors die 5-Jahres-Überlebensrate meist nur bei 50 % liegt (37, 130). Daher verbinden viele, insbesondere nordamerikanische Chirurgen die radikale Tumoroperation mit der "prophylaktischen Dissektion" regionaler Lymphknoten (59, 63, 86, 105, 138, 139, 202, 217, 222). Die Prognose bei Patienten im Stadium II ist durchaus ungünstig (22, 37, 269); der beherrschende Faktor ist hier die Anzahl der metastatischen Lymphknoten (22). So haben Patienten mit einer einzigen Lymphknotenmetastase eine signifikant bessere Prognose als solche mit multiplen Metastasen.

Im Stadium III (Fernmetastasen in anderen Lymphknotensystemen, Hautmetastasen, Organmetastasen) ist die Prognose noch ungünstiger. Endgültige Überlebenschancen bestehen in diesem Stadium praktisch nicht (269), die Überlebenszeit kann in weiten Grenzen schwanken. Die wichtigsten prognostischen Variablen sind die Anzahl der Metastasen und ihre anatomischen Lokalisationen (22). Im allgemeinen haben Patienten mit Melanommetastasen in einem einzelnen Organ eine längere Lebenserwartung als solche mit Metastasen in zwei oder mehr

verschiedenen Organen oder Geweben; schließlich ist die Art des befallenen Organes wichtig. Patienten mit Metastasen in der Haut haben bessere Prognosen als Patienten mit viszeralen Metastasen (22).

1.4.1.2 Lokalisation des Primärtumors

Der Krankheitsverlauf steht auch in Beziehung zur Lokalisation des Primärtumors.

Melanome mit anatomisch gut bestimmbar regionalen Lymphknotengruppen weisen eindeutig eine bessere Prognose auf als Melanome in Körperregionen mit verzweigtem Lymphabfluß (209).

Nach Erhebungen aus amerikanischen und australischen Untersuchungsgruppen war die Letalität bei malignen Melanomen am Rumpf wesentlich höher als bei Lokalisationen am Kopf oder an den oberen Extremitäten (66, 105, 201, 202, 217, 253), aber auch noch deutlich höher als an den unteren Extremitäten (201, 202, 217).

Darüberhinaus ist in der letzten Zeit (72, 73, 74) die prognostische Bedeutung sogenannten "Sublokalisationen" erarbeitet worden. Als Sublokalisation mit günstiger Prognose können danach an den oberen Extremitäten der Unterarm und vordere Oberarm gelten (221), an den unteren Extremitäten vor allem der Fuß (72). Maligne Melanome am oberen Rücken, hinteren Oberarm, hinteren Hals und Hinterkopf haben eine ungünstigere Prognose (73, 74). Dieses Konzept konnte aber durch neueste Untersuchungen nicht bestätigt werden (47, 302). Als besonders ungünstig gelten die seltenen anorektalen Melanome (38, 130); vermutlich werden sie meist zu spät erkannt und therapiert.

Allerdings ist der prognostische Unterschied zwischen den einzelnen Lokalisationen unter Berücksichtigung der histopathologischen Kriterien "Tumordicke", "mitotische Aktivität" und "prognostischer Index" nur noch geringfügig (38); die Prognose ist nur für die plantaren malignen Melanome deutlich ungünstiger (243).

1.4.1.3 Geschlecht des Melanomträgers

Frauen mit malignen Melanomen haben allgemein eine bessere Überlebenschance als Männer. Dieser prognostische Geschlechtsunterschied wurde in verschiedenen Studien durch statistische Berechnungen bestätigt (44, 119, 165, 180, 227). Eine Zusammenstellung aus der Weltliteratur zeigt bei männlichen Patienten aller Stadien eine 5-Jahres-Überlebensquote von 18 %, bei weiblichen Patienten von 31 % (268, 269).

Wahrscheinlich beruht die bessere Prognose bei Frauen auf der häufig günstigeren Lokalisation des Tumors an den Unterschenkeln; bei Männern liegt öfter eine ungünstige Lokalisation am Stamm vor (63, 66, 139, 201, 202, 217, 270, 292). Außerdem gehen Frauen mit dünneren Tumoren meistens früher zur Erstbehandlung (38, 132).

Zu 1.2 und 1.3 wird auch auf die Tabellen 1 und 2, Seite 21 und 22, über die Häufigkeitsverteilung der Primärmanifestation des malignen Melanoms hingewiesen!

Beim Geschlecht des Melanomträgers ist, wie auch beim Kriterium "Lokalisation", der prognostische Unterschied bei gleicher Tumordicke weniger relevant (240, 241, 243).

1.4.1.4 Tumorgröße (Tumolvolumen)

Als weiterer klinischer Faktor ist die Größe des Primärtumors bedeutungsvoll, weil mit dem Größerwerden eines malignen Melanoms die Möglichkeiten zur Metastasierung zunehmen.

So fanden Stork et al. (268, 269, 270) laut literarischen Auswertungen bei malignen Melanomen mit einem Durchmesser über 2 cm eine 5-Jahres-Überlebensquote von 17 %, unter 2 cm von 62 %.

Andererseits ergaben Auswertungen von Resultaten der "Deutschen Forschungsgemeinschaft" (DFG) keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Durchmesser, wohl aber in Abhängigkeit von der Tumordicke (117, 119, 121, 137). Es ist also nicht so sehr die horizontale Flächenausdehnung, sondern vielmehr die vertikale Ausdehnung senkrecht zur Hautoberfläche im Sinne endo- und exophytischen Wachstums (Tumordicke) von größerer Bedeutung (38, 118, 240, 241, 242, 243).

1.4.1.4 Klinischer Melanomtyp

Dem Typ des malignen Melanoms in der Klassifikation von Clark et al. (siehe auch Seite 29) kommt keine wesentliche prognostische Bedeutung zu. Im allgemeinen sind primärknotige Melanome insgesamt gesehen bösartig und haben eine ungünstige Prognose, weil sie verglichen mit den übrigen malignen Melanomen die größere Tumordicke aufweisen (38).

Innerhalb gleichweit fortgeschrittener Tumore, das heißt bei gleicher Tumordicke bestehen nur begrenzte Unterschiede in der Prognose (16, 79, 243).

Insbesondere wurde dem LMM eine bessere Prognose zugeschrieben, die offenbar unabhängig von der Tumordicke ist. Hier können geringere Proliferationsraten von Bedeutung sein (200).

1.4.1.6 Oberflächenbeschaffenheit (Struktur)

Auch der Faktor "Oberflächenstruktur" hat Einfluß auf die Prognose (18, 22, 37, 117, 119, 121, 282).

So zeigen zahlreiche Arbeiten, daß Melanome mit erosiven, ulzerativen und blutenden Anteilen eine deutlich schlechte Prognose aufweisen (18, 22, 117, 121).

Die Irritation bzw. wiederholte Traumatisierung eines bereits bestehenden malignen Melanoms, insbesondere das Eintreten einer Blutung, sind als ungünstiges prognostisches Zeichen für Melanompatienten zu bewerten (121), so daß eine Probeexzision oder Manipulation an dem Primärtumor kontraindiziert sind (37).

1.4.1.7 Alter

Dem Lebensalter bei Krankheitsbeginn wird für die Beurteilung der Prognose nur ein geringer Rang beigemessen (38), obwohl dem malignen Melanom älterer Menschen eine schlechtere Prognose zugeteilt wird (120). Vermutlich liegt die schlechtere Prognose älterer Patienten an der höheren Tumordicke, da eine signifikante Korrelation zwischen Tumordicke und dem Alter des Patienten bewiesen wurde (166). Entscheidend für die Prognose ist letztlich die histologisch meßbare Tumordicke.

1.4.2 Prognose aus histologischer Sicht

Die in den letzten Jahren bei Melanompatienten durchgeführten Studien (16, 17, 18, 39, 43, 52, 118, 240, 241, 242, 243) haben gezeigt, daß die Bewertung einzelner histopathologischer Kriterien des Primärtumors von entscheidender Bedeutung und Aussagekraft für die Prognose und den Krankheitsverlauf sind. Sie gelten als erstrangig während die vorher genannten klinischen Kriterien mit Ausnahme der klinischen Stadien als zweitrangig anzusehen sind.

1.4.2.1 Tumordicke

Es ist das Verdienst von Breslow (39, 40), mit der maximal vertikalen Dickenmessung des Primärtumors einen standardisierbaren, einfachen und biologisch bedeutungsvollen Parameter für die Prognose des malignen Melanoms herausgearbeitet zu haben.

Die Tumordicke gilt unter den histopathologischen Kriterien als der wichtigste und am besten reproduzierbare Faktor beim malignen Melanom im Stadium I.

Durch zahlreiche Studien (16, 70, 79, 240, 242, 243, 267) wurde die weit hervorragende prognostische Aussagekraft der Tumordicke bestätigt und belegt. Auch eine inverse Korrelation zwischen der histometrisch (mm) festgelegten Tumordicke und der Überlebenschance wurde nachgewiesen.

Dabei stellten sich zwei für die Prognose gewichtige Bereiche heraus. Bis zu einer Tumordicke $\leq 0,75$ mm zeigten die malignen Melanome ein geringes Metastasierungsrisiko (121, 240, 241, 242, 243, 267, 298) sowie eine 5-Jahres-Überlebenschance

zwischen 92 und 100 % (40, 79, 123, 241, 242, 267, 298). Primäre Melanome mit einer Tumordicke $\geq 3,0$ mm hatten eine deutlich schlechtere Prognose, nämlich ein hohes Metastasierungsrisiko von ca. 80 % (241, 242, 243) und eine signifikant niedrige 5-Jahres-Überlebenschance zwischen 22 und 45 % (40, 79, 123, 241, 242, 267, 298).

Andere Untersuchungen (16, 17, 70, 71) haben sogar ergeben, daß selbst bei Mikrometastasierung der regionalen Lymphknoten (okkulte Lymphknotenmetastasen) die Prognose weiterhin von der Tumordicke des Primärtumors bestimmt wird.

1.2.2.2 Invasionstiefe (Level of Invasion)

Bevor die Tumordicke nach Breslow als wichtigstes Prognosekriterium erarbeitet und anerkannt wurde, fand die Invasionstiefenbestimmung in den 70er Jahren allgemeine Verwendung. Dieses Konzept beruht auf Vorarbeiten von Allen und Spitz (drei Niveaus) sowie Menhert (vier Niveaus) (7, 204).

Der Einfluß der histologischen Invasionstiefe des Primärtumors unter der Benutzung der Level-Einteilung mit fünf Niveaus nach Clark et al. auf die Prognose wurde durch mehrere Publikationen und statistische Studien bestätigt (52, 123, 241, 242, 260, 262, 263, 298). Dabei wurde festgestellt, daß die 5-Jahres-Überlebenschance mit zunehmenden Levels ab- und das Metastasierungsrisiko zunimmt (123, 242, 262). Nach statistischen Berechnungen lag die 5-Jahres-Überlebensrate für Melanompatienten mit Level II bei 90 bis 95 %, mit Level III und IV bei 60 bis 70 %, mit Level V bei 40 bis 45 % (123, 262, 298).

Allerdings ist die Invasionstiefenbestimmung nach der Definition von Clark et al. und ihr Einfluß auf die Prognose im

Vergleich zur Tumordicke nach Breslow von untergeordneter Bedeutung. Sie korreliert nämlich stark mit der Tumordicke und ist weniger aussagekräftig (16, 79, 240, 242).

Die wesentlichen Nachteile bei der histologischen Bestimmung der Invasionstiefe gegenüber der Tumordicke ergeben sich aus ihrer histologischen Einteilung:

- Maligne Melanome der Haut können exophytisch wachsen ohne entsprechend tief in die Haut einzudringen. Der exophytische Anteil des Tumors, der als wichtigstes Kriterium die Prognose mitbestimmt, bleibt bei der Invasionstiefenbestimmung unberücksichtigt (200).
- Die Beurteilung und Reproduzierbarkeit der Invasionstiefe kann subjektiv variieren, besonders die Unterscheidung zwischen Level II, III und IV (119, 221).
- Die Invasionstiefe berücksichtigt nicht die alters- und lokalisationsabhängig unterschiedlich strukturierte Dermis (38). Dies gilt besonders für Melanome mit Level III; sie können die Papillarschicht ausfüllen und nicht mehr als 0,5 mm infiltriert sein (205), oder sie füllen die Papillarschicht aus und deformieren sie ohne dabei in die Retikularschicht einzudringen und können so bis zu 3 mm infiltriert sein (205).

1.4.2.3 Mitotische Aktivität (Mitoseindex)

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Prognose ist zweifellos die histologisch verifizierbare Mitoseaktivität im Tumorparenchym, die am genauesten durch die Zahl der Mitosen pro mm² gemessen wird (200, 240, 242).

Sie wurde von Schmoeckel (240) als äquivalentes Maß für die mitotische Aktivität des Tumors mit dem Parameter Mitoseindex deklariert.

Nach seinen Untersuchungen (240, 241, 242, 243) zeigten Melanome mit niedrigem Mitoseindex ein geringes Metastasierungsrisiko und folglich eine günstige Prognose; dagegen wiesen Melanome mit hohem Mitoseindex ein hohes Metastasierungsrisiko mit ungünstiger Prognose auf. Dies bestätigt den Einfluß des Kriteriums auf die Prognose; je höher die gefundene Mitosenhäufigkeit im Tumor, desto schlechter ist die Prognose (242).

1.4.2.4 Zelltyp

Früher wurde die Meinung vertreten, daß eine Relation zwischen dem Grad des vorherrschenden Tumorzelltyps und der Prognose besteht (5, 45, 75, 103, 279, 299). So wurde den spindelzelligen Melanomen eine günstigere Prognose zugeschrieben (wegen ihres bevorzugten, kompakten synzytialen Tumorbaues), als den globoidzelligen (45, 75, 103, 298). Bei den gemischtzelligen Tumoren wurde die ungünstigere Prognose angenommen (5, 279).

Nach neueren Mitteilungen in der Fachliteratur (50, 97, 98, 274) läßt sich keine prognostisch bedeutsame Differenz zwischen überwiegend spindelzelligen und überwiegend globoidzelligen Melanomen eruieren.

Von ungünstigem prognostischen Wert mit Malignitätssteigerung ist nach Untersuchungen von Gartmann (98) die Nachweisbarkeit eines hohen Atypiegrades der Melanomzellen, die mit Tumordicke korreliert (243), oder eines Reichtums an atypischen Mitosen.

1.4.2.5 Ulzeration und Regression

Als weitere für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes entscheidende prognostische Faktoren beim malignen Melanom werden das Auftreten von mikroskopisch und makroskopisch festgestellten Ulzeration und Regression gewertet (18, 110, 155, 243). Der Nachweis einer Ulzeration in den mikroskopischen Schnitten beeinflußt die Prognose und Überlebenszeit signifikant negativ (18, 155, 243). Bei dem Kriterium Regression soll generell eine bessere Prognose bestehen. Jedoch soll bei dünnen malignen Melanomen mit einer Tumordicke unter 0,75 mm die Regression ein relativ hohes Metastasierungsrisiko bedeuten (110, 256); dies wurde durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt (60, 143). Zu beachten ist auch, daß zwischen Ulzeration und der Tumordicke eine Korrelation besteht (154).

1.4.2.6 Entzündungsreaktion (zelluläres Infiltrat)

Der Einfluß und die Intensitätsstärke der zellulären Infiltration des Organismus auf die Prognose und den Krankheitsverlauf ist bis heute noch nicht restlos geklärt, obwohl Studien und multifaktorielle Analysen (16, 78) in bezug auf das zelluläre Infiltrat bestehen. Die Beurteilungen dazu sind gegensätzlich. Dem immunkompetenten Zellinfiltrat soll bei dem Melanomwachstum eine reparative Wirkung zukommen (34, 97, 170, 274, 301); Melanome mit entzündlichem Zellinfiltrat sollen langsamer wachsen, als solche ohne entzündlichem Infiltrat (175, 176).

Das Zellinfiltrat soll bei der Prognose eine wesentliche Rolle spielen (167, 176, 197, 210); Melanomen ohne oder mit schwach ausgeprägtem entzündlichen Zellinfiltrat wird eine

ungünstige Prognose zugemessen (50, 100), solchen mit lymphozytärem Zellinfiltrat eine günstige Prognose (74).

Weiterhin soll zwischen der Stärke des entzündlichen Zellinfiltrats und der Tumordicke ein umgekehrtes Verhältnis bestehen (16). Andere Studien (13, 113, 131, 150, 299) haben häufig keine Beziehung zwischen Zellinfiltratsstärke und Prognose entdeckt.

1.4.2.7 Vaskularisation

Der Nachweis nachstehend genannter histologischer Kriterien gilt als prognostisch wichtig und ergibt eine signifikante Beziehung zur ungünstigen Prognose:

- Gefäßinvasion in Blut- oder Lymphgefäßen (104, 243), welche mit der Tumordicke stark korreliert (243)
- Vasodilatation am oberen Melanopol und in der Tumormasse (131)
- Vorhandensein von Nekrose bzw. hämorrhagischer Exsudation (131).

1.4.2.8 Pigmentierungsgrad

Die Aussagekraft des Pigmentgehalts ist gering. Die Prognose soll bei "schwach pigmentierten" oder amelanotischen Melanomen ungünstig verlaufen (114, 294); bei "stark pigmentierten" Tumoren ist keine Aussage möglich (114).

1.4.3 Wertigkeit der histologischen und klinischen Faktoren

Die bei Melanompatienten durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß die Bewertung zusammenwirkender Faktoren (einzelner Kriterien) von entscheidender Aussagekraft für die Prognose und den Krankheitsverlauf sind.

Ihrer Wertigkeit nach unterscheidet man

- "harte Kriterien", das sind die als erstrangig erkannten histologischen Kriterien und die klinischen Stadien
- "weniger harte und weiche Kriterien", das sind die als zweitrangig erkannten klinischen Kriterien (mit Ausnahme der klinischen Stadien).
(Siehe auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht über die Wertigkeit und die prognostische Bedeutung der verschiedenen Faktoren beim malignen Melanom

Faktoren		Prognostische Bedeutung	Wertigkeit
Metastasen (Stadium)	regional fern	schlecht sehr schlecht	<u>harte</u> Kriterien
Satelliten	anwesend abwesend	ungünstig günstig	
Tumordicke (nach Breslow)	< 0,75 mm 0,75 bis 1,5 mm > 1,5 mm	sehr gut mittelmäßig schlecht	
Invasionstiefe (nach Clark)	I, II III, IV, V	günstig ungünstig	
Mitoseindex (Anzahl der Mitosen pro Gesichtsfeld) (nach Schmoeckel)	< 1,0 > 1,0	günstig ungünstig	
Ulzeration, Blutung	vorhanden nicht vorhanden	ungünstig günstig	
Gefäßinvasion (Befall der Lymph- bzw. Blutgefäße)	vorhanden nicht vorhanden	ungünstig günstig	
Größe	großer Flächen- durchmesser kleiner Flächen- durchmesser	ungünstig günstig	
Wachstumsrate bzw. -geschwindigkeit	rapid langsam	ungünstig günstig	

Tabelle 5: Fortsetzung

Faktoren		Prognostische Bedeutung	Wertigkeit
Geschlecht	weiblich	günstig ungünstig	<u>weniger</u> <u>harte</u> Kriterien
	männlich		
Klinischer Typ	LMM	günstig mittelmäßig ungünstig	
	SSM		
	NM		
Lokalisation	Stamm, Palmae, Plantae	ungünstig mittelmäßig günstig	
	Hals, Kopf Extremitäten		
Lymphozytische Infiltration an der Tumorbasis	vorhanden	günstig ungünstig	<u>weiche</u> Kriterien
	nicht vorhanden		
Riesenzellen	vorhanden	ungünstig günstig	
	nicht vorhanden		

1.5 Ziele der vorliegenden Arbeit

1.5.1 Einleitung

Aus den vorhergehenden Ausführungen über das Krankheitsbild des malignen Melanoms kann unter anderem entnommen werden, daß das maligne Melanom ein seltener Tumor ist; er kommt nur mit einer Häufigkeit von etwa 1 bis 2 % unter den bösartigen Tumoren vor (121, 190). Dabei sind 90 % der malignen Melanome auf der Haut manifestiert (135), sie zählen zu den bösartigsten aller Hauttumore (258).

Das biologisch maligne Verhalten liegt dabei nicht so sehr in der örtlichen Aggressivität und Destruktion des Primärtumors, sondern vielmehr in seiner ausgeprägt starken und frühzeitigen Neigung zur Metastasierung mit vielfach tödlichem Ausgang. Die kutanen malignen Melanome sind mit fast 70 % an den Todesfällen beteiligt, die durch Hautkrebs verursacht werden (146), obwohl ihr Anteil an allen malignen Hauttumoren nur 3 % beträgt.

Im allgemeinen ist man sich darüber einig, daß nur durch möglichst frühzeitige Diagnose und frühzeitig einsetzende Therapiemaßnahmen die Prognose der kutanen malignen Melanome (für die Melanompatienten) verbessert werden kann. Je früher ein Tumor erkannt und behandelt wird, desto besser ist seine Prognose.

Um eine der jeweilige Phase einer Melanomkrankheit angepaßte Therapieform zu finden, müssen also prognostische Kriterien erarbeitet werden, die im Individualfall eine genaue Einschätzung des Metastasierungsrisikos und der Prognose ermöglichen. In diesem Zusammenhang wurden schon verschiedentlich

prognostische Kriterien miteinander verglichen und auch versucht, sie miteinander zu kombinieren (16, 18, 39, 40, 79, 154, 161, 178, 240, 241, 242).

Die von Breslow (39, 40) als wichtigstes Prognosekriterium erarbeitete Tumordicke (TD) gilt unter den histopathologischen Kriterien auch heute noch als der bedeutenste Faktor bei Einschätzung des Metastasierungsrisikos und damit der Prognose beim primären kutanen malignen Melanom im Stadium I (17, 22, 38, 65, 70, 73, 79, 80, 118, 121, 155, 205, 242, 243, 249, 267, 273, 281, 282).

Eine im Individualfall noch genauere Einschätzung des Krankheitsrisikos und damit der Prognose ist durch die Bestimmung des prognostischen Index (PI) möglich (149, 240, 241, 242, 243, 249). Er berücksichtigt zwei voneinander unabhängige aussagekräftige Kriterien, nämlich die Tumordicke (TD) und die exakte mikroskopunabhängige Bestimmung der Mitosendichte (des Mitoseindex = MI); das Produkt aus TD und MI ergibt definitionsgemäß den PI (240, 241, 242, 243).

1.5.2 Ziele

Untersuchungen von Breslow (39, 40), Schmoeckel (240, 241) und anderen Autoren (149) haben die überragende Bedeutung und den entscheidenden Einfluß der Kriterien "Tumordicke" und "prognostischer Index" auf die Prognose und damit auf die 5-Jahres-Überlebensrate beim kutanen malignen Melanom aufgezeigt. Darauf aufbauend sollen in dieser Dissertation anhand einer größeren Patientenzahl (430 Melanomfälle im Stadium I) retrospektiv die histologischen Kriterien

- Invasionstiefe nach Clark et al.
- Tumordicke nach Breslow
- Mitoseindex
- prognostischer Index nach Schmoeckel

bezüglich ihrer Aussagekraft für die Einschätzung des Metastasierungsrisikos untersucht und miteinander verglichen werden.

Dabei sollen folgende Fragen diskutiert werden:

- Besteht jeweils eine Abhängigkeit der Metastasierungsrate von der Zunahme der einzelnen histologischen Kriterien?
- Besteht eine Abhängigkeit des histologisch ermittelten Mitoseindex von der Tumorstadiumsgeschwindigkeit?
- Welches Kriterium besitzt die größere Aussagekraft hinsichtlich des Metastasierungsrisikos?
- Besteht eine Abhängigkeit zwischen Mitoseindex und der Tumordicke?
- Ist der prognostische Index reproduzierbar?
- Weisen Überwiegend endophytisch wachsende Melanome eine höhere Metastasierungsrate auf als vergleichbare exophytisch wachsende?

2. MALIGNES MELANOM - STUDIE ZUR VERBESSERUNG DER PROGNOSE

2.1 Material und Methodik

2.1.1 Unterlagen für die Dissertation

Diese Arbeit stützt sich auf die Unterlagen für 430 Melanom-patienten, die bei einer fünfjährigen Beobachtungsdauer gesammelt wurden. Für 206 Patienten stammen sie von der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom der Deutschen Forschungsgemeinschaft" (Leiter: Prof. Dr. med. Heite), für 206 Patienten aus dem Krankengut der Dermatologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco).

Die 430 chirurgisch behandelten Fälle mit primär kutanem malignem Melanom im klinischen Stadium I wurden retrospektiv untersucht.

Tabelle 6: Zusammensetzung der untersuchten Patienten
in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren

Zahl der Patienten	o h n e Rezidiv oder Metastasenbildung	m i t Metastasenbildung	
männlich	58	129	187
weiblich	154	89	143
gesamt	212	218	430

Fälle, die vorbestrahlt waren wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen die mitotische Aktivität verfälscht worden sein könnte. Außerdem wurden für die Untersuchung nicht herangezogen

- Fälle mit erheblicher Diskrepanz zwischen klinischem und histologischem Befund
- Fälle, in denen ein Tumor nicht "in toto" exzidiert wurde.

Für die Untersuchung und Bestimmung der prognostischen Kriterien dienten histologische Schnittpräparate. Serienschnitte lagen nicht vor. Schnitte schlechter Materialerhaltung und starker Pigmentierung wurden nicht berücksichtigt, weil bei ihnen die Zählung der Mitosen unsicher sein könnte.

2.1.2 Bestimmung und Untersuchung von prognostischen Kriterien

Zur kurativen Therapie von Malignomen ist die Früherkennung ein sehr wichtiges Kriterium, so auch zur Therapie des primären kutanen malignen Melanoms im Stadium I.

Zur Beurteilung des Metastasierungsrisikos und damit der Prognose beim primären kutanen Melanom wurden die histologischen Parameter "Invasionstiefe nach Clark, Tumordicke nach Breslow, Mitoseindex und prognostischer Index nach Schmoekel", untersucht. Die Ergebnisse wurden tabellarisch und graphisch festgehalten sowie kritisch diskutiert.

2.1.2.1 Invasionstiefe

(Synonym: Invasionsgrad, Eindringstufe, Mikrostadium,
Level of invasion, histological stage)

Die Invasionstiefe wurde nach der Definition von Clark et al. (51, 52), je nach Eindringtiefe der Tumorzellen in die Hautschichten in fünf Invasionstiefen (Levels) unterteilt (siehe Abbildung 3, Seite 59).

- Level I: Die Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran nur in der Epidermis. Melanome dieser Entwicklungsstufe werden als Melanoma in situ (1, 3) oder als schwere melanozytäre Dysplasie (196) bezeichnet.
- Level II: Einzelne Tumorzellen haben die Basalmembran durchbrochen und sind in das Stratum papillare corii eingedrungen.
- Level III: Die Tumorzellen füllen und verbreitern einzelne Papillen des Stratum papillare corii, erreichen die papilloretikuläre Berührungsfläche, sind aber noch nicht in das Stratum reticulare eingedrungen.
- Level IV: Die Tumorzellen sind in das Stratum reticulare eingedrungen und breiten sich zwischen den kollagenen Bündeln aus.
- Level V: Die Tumorzellen sind in das subkutane Fettgewebe eingedrungen.

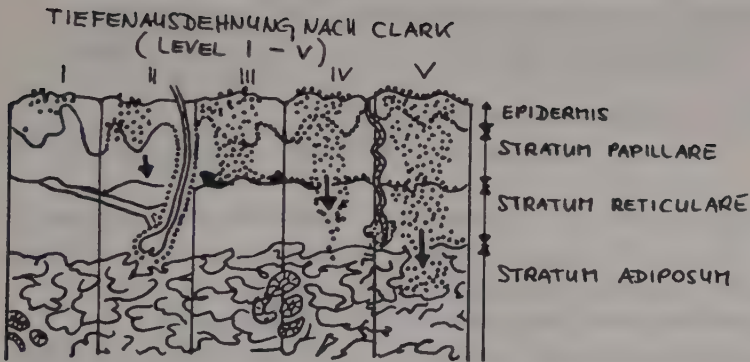


Abbildung 3: Tiefenausdehnung des Melanoms
nach Clark et al. (52)

Die mikroskopische Untersuchung der Schnittpräparate sowie die Bestimmung der Levels erfolgte mit dem 25er-Objektiv. Die Tumore haben je nach Level eine unterschiedliche Prognose. Mit zunehmendem Level ergeben sich höhere Metastasenraten. Allen und Spitz haben 1953 in einer Arbeit (7) festgestellt, daß oberflächlich liegende flache Tumore eine bessere Prognose haben als tiefwachsende.

2.1.2.2 Tumordicke (TD)

Die Tumordicke wurde als die maximale vertikale Distanz zwischen oberster und unterster Tumorzelle in einem malignen Melanom in mm gemessen. Der Unterschied zur Definition von Breslow (39, 40) - Messung der Distanz zwischen Stratum granulosum und unterster Tumorzelle - ist unwesentlich.

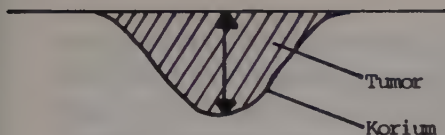
2.1.2.2.1 Technik der Bestimmung (siehe Abbildung 4, Seite 61)

Die Distanz wurde mit dem Okularmikrometer an der dicksten Stelle des Primärtumors gemessen, ausgehend von der tiefsten im Korium gelegenen noch erkennbaren Tumorzelle. Serienschnitte wären optimal, weil sie die dickste Stelle des Tumors sicher erkennen lassen. Sie sind aber nicht unbedingt erforderlich, wenn sichergestellt ist, daß der Tumor in seinem dicksten Bereich angeschnitten wurde. Der größte ermittelte Wert wurde als "Tumordicke" gewertet.

Der vom Standpunkt des Histopathologen empfehlenswerte Vergleich des histologischen Befundes mit der makroskopisch-klinischen Beschreibung des Tumors wurde durchgeführt. Histologische Schnitte, die klinisch beschriebene Knoten nicht enthielten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.1.2.3 Mitoseindex (MI)

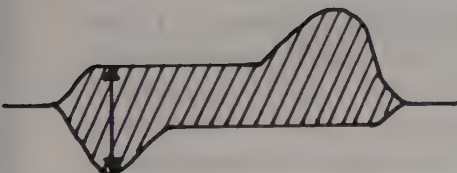
Der Mitoseindex wurde definiert als die maximale Zahl von Mitosen pro 1 mm² bei Untersuchung einer Fläche von mindestens 1,0 mm², jedoch nicht mehr als 1,5 mm² (240, 241, 242). Der Mitoseindex wird in mit/mm² angegeben.



Bei überwiegend endophytischen Tumoren:
Von der untersten noch erkennbaren Tumorzelle senkrecht bis zur obersten Tumorzelle



Bei überwiegend exophytischen Tumoren:
Von der untersten Tumorzelle senkrecht zur obersten Tumorzelle



Bei oberflächlich sekundär wachsenden Tumoren:
Der höchst gemessene Wert in dem jeweiligen Tumorabschnitt gilt; von der untersten Tumorzelle senkrecht bis zur obersten Tumorzelle



Bei ulcerierten malignen Melanomen:
Von der untersten Tumorzelle senkrecht bis zur obersten Tumorzelle



Bei polypoiden Läsionen:
Von der tiefsten Tumorzelle senkrecht bis zur obersten Tumorzelle in der stärksten, exophytisch ausgeprägten Kuppe

Abbildung 4: Tiefenmessung bei verschiedenen Melanomtypen

2.1.2.3.1 Technik der Bestimmung (siehe Abbildung 5, Seite 63)

Untersucht wurden Schnittflächen von mindestens $1,0 \text{ mm}^2$, jedoch nicht mehr als $1,5 \text{ mm}^2$. Eine solche Fläche entspricht etwa 7 bis 10 Gesichtsfeldern bei Verwendung des 40er-Objektivs; der so ermittelte Wert ist von dem verwendeten Mikroskop unabhängig. Gelegentlich wurde auch ein 100er-Objektiv mit Ölimmersion (bei schlecht fixiertem Gewebe) verwendet; dabei waren entsprechend mehr Gesichtsfelder für die Untersuchung erforderlich. Mit der 25er-Objektiv wurde nicht gearbeitet, weil die Erkennung von Mitosen bei dieser Vergrößerung zu unsicher erscheint.

Die Zahl der Teilungsfiguren (Mitosen) wurde jeweils in aneinanderliegenden, weitgehend mit Melanomzellen gefüllten Gesichtsfeldern an mehreren Stellen des Tumors bestimmt. Der höchste ermittelte Wert, umgerechnet auf die Zahl der Mitosen pro mm^2 , wurde dann als Mitoseindex herangezogen.

Bei sehr kleinen Tumoren war es gelegentlich notwendig, einen weiteren Schnitt zu verwenden, um auf eine untersuchte Fläche von $1,5 \text{ mm}^2$ zu kommen; dabei mußten in Einzelfällen auch nur halb mit Tumorzellen gefüllte Gesichtsfelder benutzt werden.

Stärker pigmentierte Areale wurden bei der Bestimmung der Mitosendichte ausgelassen, weil bei Ihnen die Erkennung der Mitosen schwierig ist und deshalb falsche Ergebnisse möglich wären. Vorbestrahlung schließt auf jeden Fall die Bestimmung des Mitoseindex aus.

Grundsätzlich ist sicherlich die Bestimmung von niedrigen, mittleren oder hohen Mitosenraten (Anzahl der Mitosen in den

Gesichtsfeldern) ausreichend. Die (entsprechend der Definition des MI erfolgende) Berechnung des Mitoseindex hat gegenüber anderen Methoden Vorteile. Sie hält den Untersuchenden zu einer exakten Bestimmung von Teilungsfiguren an, was zu genaueren Ergebnissen führt; sie ist aber auch Mikroskop- und Objektiv-unabhängig.

Die Fläche der Gesichtsfelder (high power fields = hpf) wurde aus $\pi \times r^2$ (r = Radius des Gesichtsfeldes) errechnet. Die Bestimmung des Mitoseindex ist in wenigen Minuten durchführbar.

a)



b)



Abbildung 5:

a) 7 bis 10 Gesichtsfelder des 40er-Objektivs
 $\approx 1,0 - 1,5 \text{ mm}^2$.

b) Die Zahl der Mitosen werden in aneinander-
liegenden, mit Melanomzellen gefüllten
Gesichtsfeldern an mehreren Stellen des
Tumors bestimmt.

2.1.2.3.2 Beispiele:

$$\begin{aligned}\text{Radius eines gegebenen Gesichtsfeldes} &= 0,22 \text{ mm} \\ \text{Fläche des Gesichtsfeldes} &\pi \times r^2 = \pi \times 0,22^2 = 0,15 \text{ mm}^2 \\ \text{Gesichtsfelder in 1 mm}^2 &\frac{1}{0,15} = 6,7 \text{ hpf}\end{aligned}$$

Dünnes Melanom:

In 10 Gesichtsfeldern, die weitgehend mit Tumorzellen ausgefüllt sind, werden die Mitosen ausgezählt (ist ein Schnitt zu klein, wird ein weiterer Schnitt ausgewertet).
In den 10 Gesichtsfeldern wurde 1 Mitose gefunden.

Berechnung:

$$\begin{aligned}\text{Mitosen in 1 mm}^2 &= \frac{\text{Zahl der Mitosen}}{\text{Zahl der Gesichtsfelder}} \times \text{hpf} \\ \text{Mitoseindex} &= \frac{1}{10} \times 6,7 = 0,67 \text{ mit/mm}^2\end{aligned}$$

Das Ergebnis unter 1,0 zeigt eine niedrige Mitosendichte an.

Dickes Melanom:

Flächen, in denen die meisten Mitosen vermutet werden, sind auszuwählen. In 10 Gesichtsfeldern werden die Mitosen gezählt; der höchste Wert wird als definitiv angenommen.
In den 10 Gesichtsfeldern wurden 18 Mitosen gesehen.

Berechnung:

$$\begin{aligned}\text{Mitosen in 1 mm}^2 &= \frac{18}{10} \times 6,7 = 12,1 \text{ mit/mm}^2 \\ (\text{Mitoseindex})\end{aligned}$$

Das Ergebnis zeigt eine hohe Mitosendichte an.

2.1.2.4 Prognostischer Index

Der prognostische Index ist definiert als Produkt der beiden prognostisch aussagefähigen Kriterien Tumordicke (TD) und Mitoseindex (MI) (240, 241, 242, 243, 244). Er wird in einer numerischen Zahl angegeben.

2.1.2.4.1 Technik der Bestimmung

Neben der Messung der Tumordicke ist nur die Berechnung des Mitoseindex erforderlich.

2.1.2.4.2 Berechnungsbeispiele

Tumordicke (gemessen)	0,75 mm
Mitoseindex	0,67 mit/mm ²
Prognostischer Index	$TD \times MI = 0,75 \times 0,67 = 0,4825$

Das Ergebnis weist auf ein niedriges Metastasierungsrisiko hin (240, 241, 242, 243, 244).

Tumordicke	1,5 mm
Mitoseindex	6,7 mit/mm ²
Prognostischer Index	$1,5 \times 6,7 = 10,05$

Das Ergebnis weist auf ein mittleres Metastasierungsrisiko hin (240, 241, 242, 243, 244).

Tumordicke	3,0 mm
Mitoseindex	12,1 mit/mm ²
Prognostischer Index	$3,0 \times 12,1 = 36,3$

Das Ergebnis weist auf ein hohes Metastasierungsrisiko hin (240, 241, 242, 243, 244).

2.1.3 Verhältnis von Mitoseindex zu Tumordicke

Es wurde überprüft, ob eine Abhängigkeit zwischen den prognostischen Parametern Mitoseindex und Tumordicke besteht. Hierzu wurden 218 Melanomfälle mit Metastasenbildung in einer Beobachtungszeit von fünf Jahren und 212 Melanomfälle ohne Metastasierung in dieser Zeitspanne untersucht. Die Ergebnisse wurden getrennt graphisch dargestellt, um einen eventuellen Zusammenhang aufzuzeigen; der Mittelwert des Mitoseindex bei zunehmender Tumordicke wurde berechnet.

2.1.4 Qualitativer Vergleich der Kriterien

Die Kriterien wurden qualitativ miteinander verglichen, um das Kriterium mit der größten prognostischen Aussagekraft zu ermitteln.

Hierzu wurde die Summe der falsch positiven (x) und der falsch negativen (y) Fälle, auf die Gesamtheit der untersuchten Fälle (S) prozentual bezogen, festgestellt nach der Formel

$$\frac{x + y}{S} \times 100.$$

Tabelle 7: Unterscheidung von falsch negativen und falsch positiven Fällen

Fälle	Invasions- tiefe	Tumor- dicke	Mitose- index	Progn. Index
Falsch negativ (gute Prognose)	II + III mit Metastasenbildung im Beobachtungszeitraum	< 2,1 mm	< 5,1 mm	< 13
Falsch positive (schlechte Prognose)	IV + V ohne Metastasenbildung im Beobachtungszeitraum	> 2,0 mm	> 5,0 mit/mm ²	> 13

Eine geringe Summe von falsch negativen und falsch positiven Fällen deutet auf eine größere prognostische Aussagekraft des Kriteriums hin.

2.1.5 Mitoseindex und Tumorstadiumsgeschwindigkeit

Die Abhängigkeit des histologisch ermittelten Mitoseindex von dem Tumorstadium wurde für zwei Patientenkollektive untersucht; eines davon hatte in den letzten drei Monaten ein stärkeres Tumorstadium festgestellt, beim anderen wurde ein verstärktes Tumorstadium in der letzten Zeit nicht angegeben.

2.1.6 Endophytische versus exophytische Melanome

Es wurde untersucht, ob überwiegend endophytisch wachsende Melanome (mindestens zwei Drittel der maximalen Tumordicke unterhalb des Hautniveaus) eine höhere Metastasierungsrate aufweisen als größenmäßig vergleichbare (das heißt bei gleicher Tumordicke) überwiegend exophytisch wachsende (mindestens zwei Drittel der Tumordicke oberhalb des Hautniveaus).

Hierzu wurden Patientenkollektive je nach Tumordicke gebildet und ihre Metastasierungsrate miteinander verglichen.

2.2 Kritik der Methodik

Diskussion zur Frage, inwieweit der prognostische Index reproduzierbar ist

Für die Tumordicke konnte die Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden (16, 17, 26, 42, 43, 73, 74, 79, 118, 119, 140, 141, 149, 161, 241, 242, 243, 267, 282).

Zur Bestimmung des Mitoseindex sind eine gute Fixierung des Tumorgewebes und sicheres Erkennen der Teilungsfiguren, also Mitosenbilder (Differenzierung von Karyorrhexis und Karyopyknose) wesentliche Voraussetzungen.

Natürlich ergeben sich unterschiedliche Werte, wenn verschiedene Areale des histologischen Tumorpräparates untersucht werden. Es ist ein Grundsatz, daß der größte errechnete Wert gilt.

Variationen sowohl des Mitoseindex als auch des prognostischen Index sind für bestimmte Bereiche klinisch ohne Bedeutung. Dies läßt sich auch aus der Abbildung 8 "Mitoseindex und Metastasierungsrate" (Seite 75) und Abbildung 9 "prognostischer Index und Metastasierungsrate" (Seite 77) erkennen.

Eine perfekte, das heißt absolut sichere Einschätzung des Metastasierungsrisikos wird wohl eine Idealvorstellung bleiben. Hierfür sind technische und nichttechnische Gründe maßgebend; sie können aus der Tabelle 8 (Seite 69) entnommen werden. Ähnlich wie mangelhafte Gewebefixierung führen auch Kryotherapie und Röntgenbestrahlung des Primärtumors zu Gewebeveränderungen; derart vorbehandelte Patienten wurden deshalb aus den Untersuchungen für diese Studie ausgeschlossen.

Eine Mindestvoraussetzung für die Beurteilung des Schnittpräparates ist, daß der dickste Tumorbereich auf dem histologischen Schnitt vorliegt. Schrägschnitte mit einem Neigungswinkel unter $22,5^\circ$ sind tragbar (42); die totale Aufarbeitung des Tumorgewebes mit stufenweisen Schnitten ist jedoch wünschenswert.

Tabelle 8: Mögliche Gründe für fehlerhafte Prognosebestimmung mittels Tumordicke und Mitoseindex bei malignem Melanom.

Gründe	Prognostische Kriterien bei	
	falsch negativen Fällen	falsch positiven Fällen
technische:	mangelhafte Fixierung Schnitt nicht im Bereich maximaler Tumordicke	Schrägschnitte über 22,5°
nicht- technische:	Spontan- regression	Metastasen nach 5 Jahren
	teilweise Naevuszellnavus	
	Proliferationsschwankungen	
	Amitosen	
	starke Pigmen- tierung	
	kein Primärtumor	

Bei oder nach Spontanregression des Primärtumors ergaben sich bei den histologischen Auswertungen der Kriterien "Tumordicke und Mitoseindex" (folglich auch prognostischer Index) niedrigere Werte als vor der Regression. Deshalb sollte auf histologische Zeichen der Regression bei kleinen Melanomen mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Level II, Tumordicke $\leq 0,75$) geachtet werden; solche Zeichen sind Melanophagen im oberen dermalen Bindegewebe, oberflächliche lympho-histiozytäre Entzündung und reaktive Gefäßproliferationen mit Fibrose (110, 260).

Variationen der Proliferationsgeschwindigkeit von Tumorzellen sind theoretisch denkbar; sie könnten einen fehlerhaften Mitoseindex ergeben.

Auch bei sicherer Differenzierung von Melanomen und darunterliegendem Naevuszellnaevus kann es gelegentlich Schwierigkeiten geben; der Naevuszellnaevus sollte, vor allem bei Messung der Tumordicke, nicht zum Tumor gerechnet werden.

Eine sehr starke Pigmentierung kann eventuell vorhandene Mitosen verdecken. In solchen Fälle ist es allerdings unter Umständen möglich, das Melanin vor der HE-Färbung des Präparates mit H_2O_2 zu bleichen.

Schließlich ist theoretisch auch eine Zellproliferation mittels amitotischer Teilung denkbar.

Hinzu kommt, daß die erste Metastasenbildung, wenn auch seltener, erst nach fünf Jahren eintreten kann, oft auch später und in sehr wenigen Fällen sogar erst nach 10 bis 15 Jahren (38, 83).

Kritisch muß außerdem bei metastasierenden Fällen von Melanomen mit guter Prognose und niedrigem Metastasierungsrisiko (Level II, Tumordicke $\leq 0,76$, prognostischer Index ≤ 1) gefragt werden, ob das untersuchte Melanom wirklich den Primärtumor darstellt. Es wäre nämlich denkbar, daß es sich um einen Zweittumor handelt, wobei das primäre Melanom mit schlechter Prognose und hohem Metastasierungsrisiko (Level IV und V, Tumordicke $> 3,0$, prognostischer Index $> 13,0$) klinisch inapparent geblieben ist; in ca. 7 bis 8 % der metastasierenden Melanome (198) wird im übrigen kein Primärtumor gefunden, der vermutlich klinisch durch frühzeitige Spontanregression nicht erkannt wurde.

2.3 Ergebnisse

Die Kriterien "Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index" wurden bei 430 Fällen mit malignem Melanom bestimmt, davon 218 mit späterer Metastasierung und 212 rezidivfrei in einer Beobachtungszeit von fünf Jahren (siehe Tabelle 6, Seite 56).

2.3.1 Invasionstiefe (Level of invasion nach Clark et.al.)

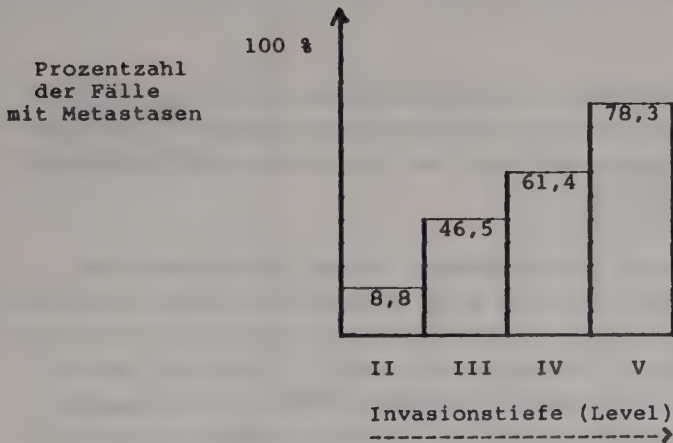


Abbildung 6: Invasionstiefe und Metastasierungsrate

Tabelle zur Abbildung 6

Invasions- tiefe (Level)	P a t i e n t e n				
	insgesamt Anzahl	d a v o n			
		mit Metastasen Anzahl	%	ohne Metastasen Anzahl	%
II	34	3	8,8	31	91,2
III	215	100	46,5	115	53,5
IV	158	97	61,4	61	38,6
V	23	18	78,3	5	21,7
Summe	430	218	50,7	212	49,3

Die Einzelergebnisse der Untersuchungen zur Invasionstiefe sind aus Abbildung 6 und dazugehöriger Tabelle zu entnehmen. Die Werte falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse liegen bei 39,3 %.

Aus der Tabelle kann entnommen werden, daß die meisten Patienten (373, das sind 86,8 %) unter die Levels III und IV fallen; die restlichen Patienten (57, das sind 13,2 %) verteilen sich auf die Invasionstiefen II (34 Fälle) und V (23 Fälle). Insgesamt ist erkennbar, daß mit zunehmender Invasionstiefe die Metastasierungsrate prozentual ansteigt.

Die Patientenkollektive

- mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Level II - 34 Patienten, davon mit späterer Metastasierung 3 Fälle = 8,8 %) und
- mit hohem Metastasierungsrisiko (Level V - 23 Patienten, davon mit späterer Metastasierung 18 Fälle = 78,3 %) sind zahlenmäßig klein.

Das dazwischenliegende Kollektiv mit mittlerem Metastasierungsrisiko (Level III und IV) ist zahlenmäßig groß; es umfaßt

- unter Level III 215 Patienten, davon 100 Fälle mit späterer Metastasenentwicklung = 46,5 % und
- unter Level IV 158 Patienten, davon 97 Fälle mit späterer Metastasenentwicklung = 61,4 %.

2.3.2 Tumordicke

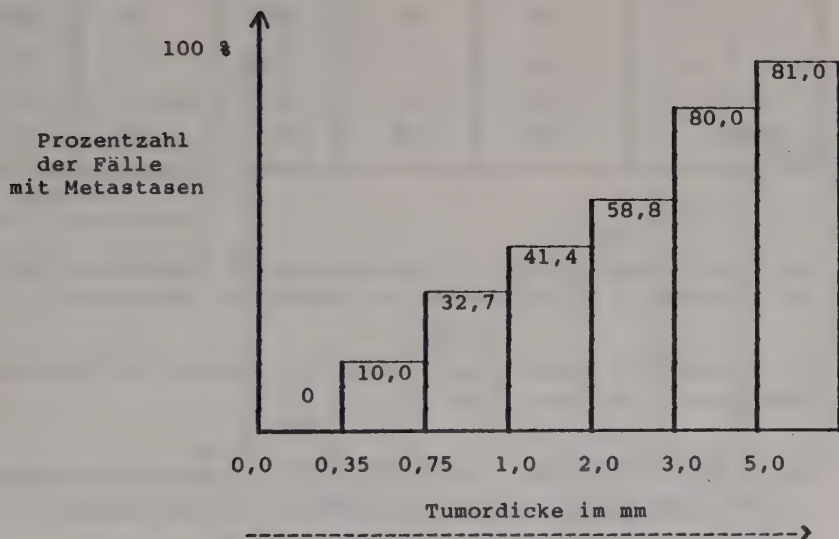


Abbildung 7: Tumordicke in mm und Metastasierungsrate

Tabelle zur Abbildung 7

Tumordicke mm	P a t i e n t e n				
	insgesamt Anzahl	d a v o n			
		mit Metastasen Anzahl	%	ohne Metastasen Anzahl	%
0 - 0,35	16	0	0	16	100
0,36 - 0,75	40	4	10	36	90
0,76 - 1,5	101	33	32,7	68	67,3
1,6 - 2,0	55	23	41,8	32	58,2
2,1 - 3,0	80	47	58,8	33	41,2
3,1 - 5,0	80	64	80,0	16	20,0
> 5,0	81	47	81,0	11	19,0
Summe	430	218	50,7	212	49,3

Die Einzelergebnisse der Untersuchungen zur Tumordicke sind aus Abbildung 7 und dazugehöriger Tabelle zu entnehmen.

Mit zunehmender Tumordicke ist auch ein Anstieg der Metastasierungsrate festzustellen.

Bei 16 Fällen mit einer Tumordicke von 0,35 mm zeigt sich im fünfjährigen Beobachtungszeitraum keiner mit Metastasen - 16 Patienten metastasenfrei, das sind 100 %.

Bei Tumordicken von 0,35 bis 0,76 mm fanden sich nur vier Patienten mit Metastasen, das sind 10 %. Damit ergibt sich für den gesamten Bereich unter 0,76 mm Tumordicke (56 Fälle, 4 mit späterer Metastasierung) die niedrige Metastasierungsrate von 7,1 %.

Eine hohe Metastasierungsrate ergab sich bei dem Patientenkollektiv mit einer Tumordicke über 3,0 mm, nämlich in 111 von 138 Fällen, das sind 80,4 %.

Das Patientenkollektiv mit einer Tumordicke von 0,76 bis 3,0 mm umfaßt 236 Patienten, das sind 54,9 % (davon 103 mit Metastasen im Beobachtungszeitraum, das sind 43,6 %).

Die Werte falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse liegen bei 27,7 %.

2.3.3 Mitoseindex

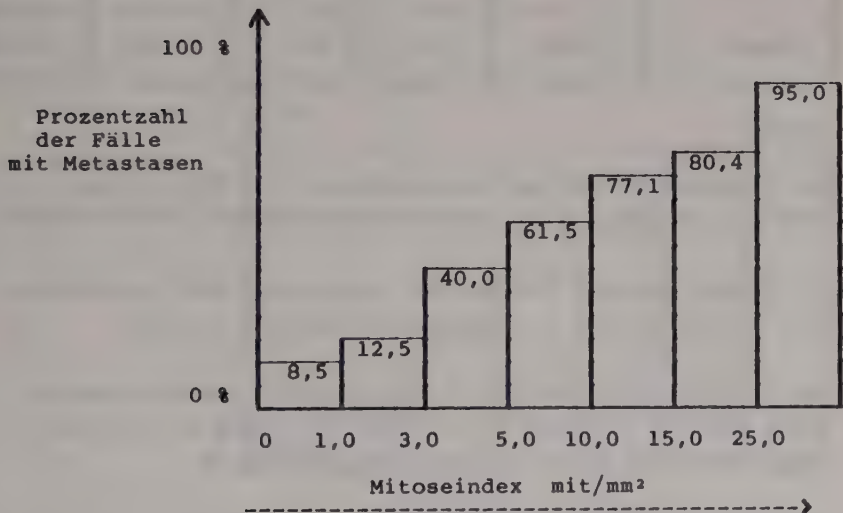


Abbildung 8: Mitoseindex (mm/mm²) und Metastasierungsrate

Tabelle zur Abbildung 8

Mitose- Index mit/mm ²	P a t i e n t e n				
	insgesamt Anzahl	d a v o n			
		mit Metastasen Anzahl	%	ohne Metastasen Anzahl	%
0 - 1	47	4	8,5	43	91,5
1 - 3	80	10	12,5	70	87,5
3 - 5	60	24	40,0	36	60,0
5 - 10	104	64	61,5	40	38,5
10 - 15	48	37	77,1	11	22,9
15 - 25	51	41	80,4	10	19,6
> 25	40	38	95,0	2	5,0
Summe	430	218	50,7	212	49,3

Die Einzelergebnisse der Untersuchungen zum Mitoseindex sind aus Abbildung 8 und dazugehöriger Tabelle zu entnehmen.

Sie zeigen, daß mit Zunahme des Mitoseindex auch das Metastasierungsrisiko bzw. die Metastasierungsrate zunimmt.

Bei niedrigem Mitoseindex fanden sich nur verhältnismäßig wenig spätere Metastasen, in Fällen mit hohem Mitoseindex zeigte sich ein hohes Metastasierungsrisiko.

Die Untersuchungen ergaben unter 1,0 mit/mm² nur in 4 Fällen von 47 spätere Metastasen, das sind 8,5 % (ein Fall in diesem Bereich war ohne Mitose), bei 1 bis 3 mit/mm² wurden in 10 von 80 Fällen Metastasen festgestellt, das sind 12,5 %.

Der Anteil der metastasenfreien Patienten war in diesen Bereichen entsprechend hoch, nämlich 87,5 bis 91,5 %.

Bei einem Mitoseindex von über 5,0 mit/mm² ergibt sich dagegen ein hohes Metastasierungsrisiko; in 180 von 243 Fällen, das sind 74,1 %, kam es zur späteren Metastasierung. Es blieben also nur 63 von 243 Patienten im Beobachtungszeitraum metastasenfrei (25,9 %). Die Werte falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse liegen bei 23,5 %.

2.3.4 Prognostischer Index

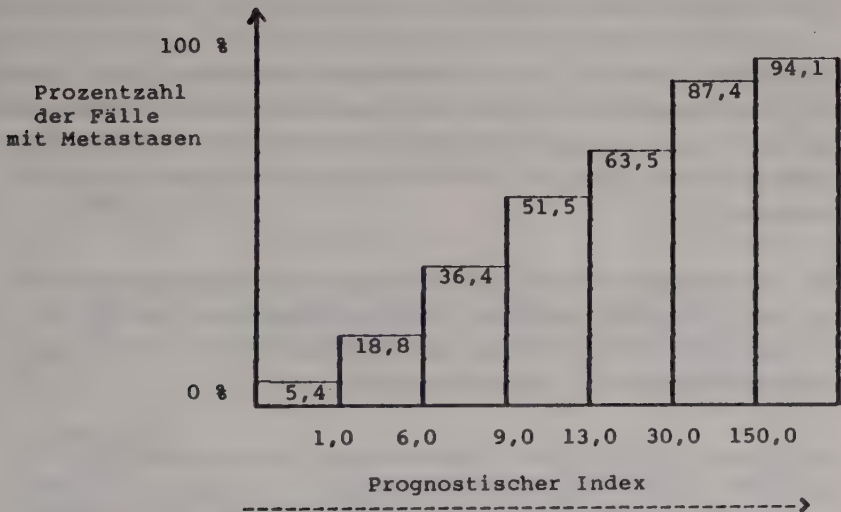


Abbildung 9: Prognostischer Index und Metastasierungsrate

Tabelle zur Abbildung 9

Prognost. Index	P a t i e n t e n				
	insgesamt Anzahl	d a v o n			
		mit Metastasen Anzahl	%	ohne Metastasen Anzahl	%
0 - 1,0	56	3	5,4	53	94,6
1,1 - 6,0	101	19	18,8	82	81,2
6,1 - 9,0	33	12	36,4	21	63,6
9,1 - 13,0	33	17	51,5	16	48,5
13,1 - 30,0	63	40	63,5	23	36,5
30,1 - 150	127	111	87,4	16	12,6
> 150	17	16	94,1	1	5,9
Summe	430	218	50,7	212	49,3

Die Einzelergebnisse der Bestimmung des prognostischen Index sind aus Abbildung 9 mit der dazugehörigen Tabelle zu entnehmen. Es ergibt sich daraus, daß mit der numerischen Zunahme des prognostischen Index die Metastasierungsrate kontinuierlich ansteigt.

Das Patientenkollektiv mit dem prognostischen Index unter 1,0 zeigt die sehr niedrige Metastasierungsrate von 5,4 % (3 von 56 Fälle); 53 Patienten, das sind 94,6 % blieben im Beobachtungszeitraum metastasenfrei.

Der gesamte Bereich mit einem prognostischen Index über 13,0 weist die sehr hohe Metastasierungsrate von 80,7 % auf, das sind 167 von 207 Fällen; metastasenfrei blieben in diesem Bereich nur 40 Patienten, das sind 19,3 %.

Das zwischen diesen beiden Bereichen gelegene Kollektiv mit mittlerem Metastasierungsrisiko (Index zwischen 1 und 13) ist relativ klein. Von 167 Fällen blieben hier 119 metastasenfrei, das sind 71,2 %.

Die Werte falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse lagen bei 20,9 %.

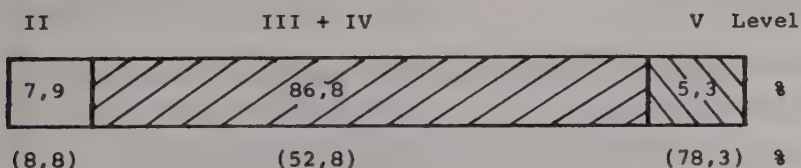
2.3.5 Unterschiedliche Aussagekraft von Kriterien

Die prognostischen Kriterien "Invasionstiefe, Tumordicke, prognostischer Index" wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft verglichen.

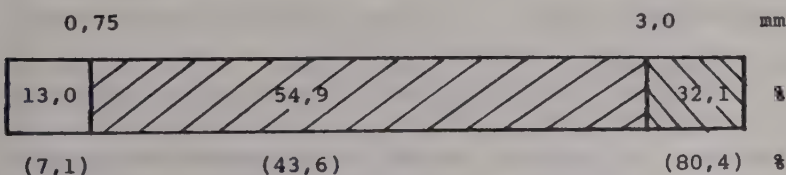
Die nachstehenden Abbildungen 10 enthalten, prozentual aufgeteilt, in den weißen Feldern Fälle mit niedrigem bzw. mäßigem Metastasierungsrisiko, in den von rechts oben nach links unten schraffierten Feldern Fälle mit hohem Metastasierungsrisiko. Unter den Bereichen ist jeweils in Klammern die Metastasierungsrate angegeben.

Die Tabelle 9 (Seite 78) enthält eine entsprechende Übersicht mit Angabe der Patientenzahlen.

Invasionstiefe



Tumordicke



Prognostischer Index

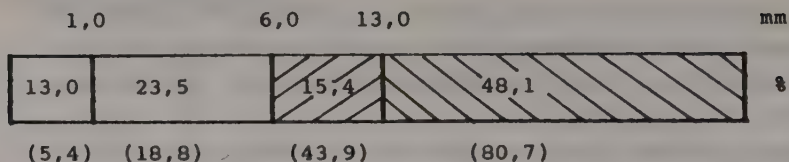


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der malignen Melanome bezüglich der Risikogruppen (darunter in Klammern der Metastasierungsrate).

Tabelle 9: Verteilung der 430 Melanomfälle auf Patientenkollektive mit unterschiedlichem Metastasierungsrisiko

Kriterien	M e l a n o m f ä l l e			
	insgesamt		d a v o n	
	Anzahl	%	mit Metastasen Anzahl	%
<u>Patientenkollektiv mit niedrigem Metastasierungsrisiko</u>				
Invasionstiefe Level II	34	7,9	3	8,9
Tumordicke 0,0 - 0,75 mm	56	13,0	4	7,1
Progn. Index unter 1,0	56	13,0	3	5,4
<u>Patientenkollektiv mit mittlerem Metastasierungsrisiko</u>				
Invasionstiefe Level III + IV	373	86,8	197	52,8
Tumordicke 0,76 - 3,0 mm	236	54,9	103	43,6
Progn. Index 1,0 - 13	167	38,9	48	28,7
<u>Patientenkollektiv mit hohem Metastasierungsrisiko</u>				
Invasionstiefe Level V	23	5,3	18	78,3
Tumordicke über 3,0 mm	138	32,1	111	80,4
Progn. Index über 13	207	48,1	167	80,7

Die Abbildung 10 (Seite 79 und 80) und die Tabelle 9 zeigen deutlich die unterschiedliche Aussagekraft der drei Kriterien.

2.3.5.1 Niedriges Metastasierungsrisiko

Invasionstiefe (Level II)

Die Zahl der Patienten mit Metastasen beträgt 8,8 % (3 von 34 Fällen) bei Erfassung von 7,9 % (34 von 430) aller Patienten.

Tumordicke (unter 0,75 mm)

Es ergibt sich eine vergleichbare Metastasierungsrate von 7,1 % (4 von 56 Fällen), jedoch werden mehr Patienten erfaßt (56 von 430), das sind 13,0 %.

Prognostischer Index (unter 1,0)

Die Metastasierungsrate ist mit 5,4 % (3 von 56 Fällen) kleiner; das Metastasierungsrisiko ist mit 13,0 % (56 von 430 Fällen) jenem bei der Tumordicke gleich.

2.3.5.2 Mittleres Metastasierungsrisiko

Invasionstiefe (Level III und IV)

Die sogenannte "Grauzone", das Patientenkollektiv mit mittlerer Metastasierungsrate von 52,8 % (197 von 373 Patienten - jeder zweite Patient) und mittlerem Metastasierungsrisiko von 86,8 % (373 von 430 Fällen) ist sehr groß.

Tumordicke (0,76 bis 3,0 mm)

Die Grauzone ist deutlich kleiner; Metastasierungsrate 43,6 % (103 Fälle von 236), Metastasierungsrisiko 54,9 % (236 von 430 Fällen).

Prognostischer Index (1,0 - 13)

Das Metastasierungsrisiko ist mit 38,9 % (167 von 430 Fällen) noch kleiner mit außerdem geringerer Metastasierungsrate von 28,7 % (48 von 167 Fällen).

Vorteilhaft ist auch die Trennungsmöglichkeit in ein Kollektiv mit mäßiger Metastasierungsrate von 18,8 % (19 Fälle) und mittlerer Metastasierungsrate von 43,9 % (29 Fälle).

2.3.5.3 Hohes Metastasierungsrisiko

Invasionstiefe (Level V)

Das Patientenkollektiv mit hoher Metastasierungsrate von 78,3 % (18 von 23 Fällen) und hohem Metastasierungsrisiko von 5,3 % (23 von 430 Patienten) ist klein.

Tumordicke (über 3,0 mm)

Aussagekräftiger ist der hohe Bereich bei dem Kriterium "Tumordicke". Zwar ergibt sich eine vergleichbare Metastasierungsrate von 80,4 % (111 von 138 Fällen), jedoch werden sechsmal soviel Patienten erfaßt, das sind 32,1 % (138 von 430 Fällen).

Prognostischer Index (über 13)

Die Zahl der Patienten mit einer hohen Metastasierungsrate von 80,7 % (167 von 207 Fällen) ist zwar den vorgenannten Werten vergleichbar, jedoch werden neunmal soviel Patienten wie bei der Invasionstiefe und eineinhalbmal soviel wie bei der Tumordicke von (207 von 430) erfaßt.

2.3.5.4 Abhängigkeit von Tumordicke und Mitose-Index

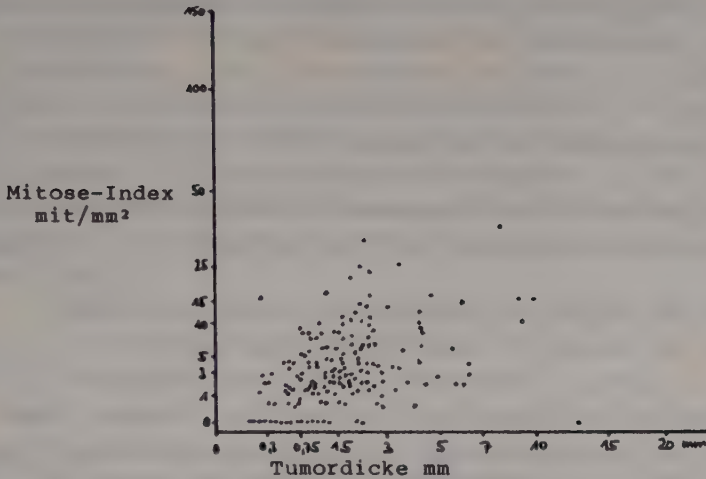


Abbildung 10: Verteilung von 212 Melanomfällen ohne Rezidiv für mindestens 5 Jahre bezüglich Tumordicke in mm und Mitoseindex in mit/mm².

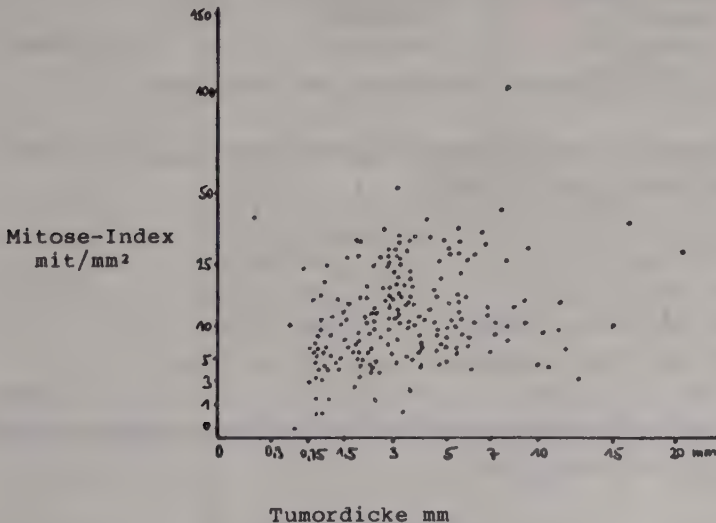


Abbildung 11: Verteilung von 218 Melanomfällen mit späteren Metastasen bezüglich Tumordicke in mm und Mitose-Index in mit/mm²

In den Abbildungen 10 und 11 wurden die prognostischen Parameter "Mitoseindex und Tumordicke graphisch in Beziehung gesetzt.

Als durchschnittliche Mittelwerte wurden errechnet

- bei den Fällen ohne Metastasen 4,0 mit/mm² für den Mitoseindex und 1,5 mm für die Tumordicke
- bei den Fällen mit späteren Metastasen 10,0 mit/mm² für den Mitoseindex und 3 mm für die Tumordicke.

Aus beiden Abbildungen ist erkennbar, daß zwischen Tumordicke und Mitoseindex eine weitgehende Unabhängigkeit besteht, da auf allen Tumordickenstufen eine erhebliche Streuung des Mitoseindex festzustellen ist; bei den Fällen mit späteren Metastasen liegen jedoch die Werte der beiden Kriterien höher.

2.3.5.5 Qualitativer Vergleich der Kriterien

Die Summe der falsch negativen und falsch positiven Fälle (siehe Seite 66) lag für

- | | |
|--------------------------------|-------------|
| - die Invasionstiefe | bei 39,3 % |
| - die Tumordicke | bei 27,7 % |
| - für den Mitose-Index | bei 23,5 % |
| - für den prognostischen Index | bei 20,9 %. |

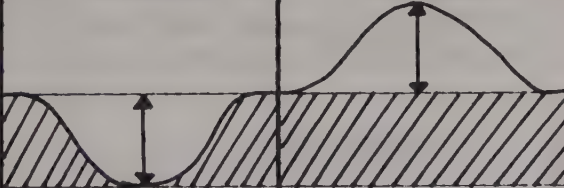
Die geringere Prozentzahl deutet auf die größere prognostische Aussagekraft hin.

2.3.6 Mitoseindex und Tumorwachstumsgeschwindigkeit

Bei 45 Patienten, die in den letzten drei Monaten vor Therapiebeginn ein stärkeres Tumorwachstum beobachtet hatten, lag der Mittelwert für den Mitoseindex bei 13,8 mit/mm², bei 38 Patienten, die kein Tumorwachstum beobachtet hatten, lag er bei 8,2 mit/mm². Dies erhärtet die Vermutung, daß die Mitosendichte ein Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors ist.

2.3.7 Endophytische versus exophytische Melanome

Tabelle 10: Metastasierungsrate bei nach gleicher Tumordicke gebildeten Patientenkollektiven mit endophytischen und exophytischen Melanomen

Tumordicke	endophytisch wachsende Melanome		exophytisch wachsende Melanome	
				
mm	Metastasierungsrate in %			
	%	N	%	N
0,0 - 1,5	21,5	79	36,0	25
1,6 - 3,0	42,3	26	50,0	62
3,1 - 5,0	70,0	10	81,3	48
ab 5,1	100,0	11	73,3	38

N = Anzahl der Fälle

Die nach gleicher Tumordicke gebildeten Patientenkollektive mit endophytischen und exophytischen Melanomen wurden hinsichtlich ihrer Metastasierungsrate miteinander verglichen. Die Ergebnisse enthält Tabelle 10 (siehe Seite 85).

Abhängig von der Tumordicke bestanden bei der Metastasierungsrate keine signifikanten Unterschiede zwischen endophytisch und exophytisch wachsenden Melanomen. Lediglich bei einer Tumordicke über 5,0 mm zeigten die endophytisch wachsenden Melanome eine höhere Metastasierungsrate als die exophytisch wachsenden (100 %). Dies ist daraus zu erklären, daß das Risiko der Gefäßinvasion und der dadurch bedingten Metastasierung durch die endophytisch wachsenden Melanome sehr groß ist, weil die Gefäßinvasion stark mit der Tumordicke korreliert (243, 244).

Eine ähnliche Untersuchung bezogen auf das Kriterium prognostischer Index ergab auch ähnliche Ergebnisse.

2.4 Diskussion

2.4.1 Vorbemerkungen

Zur Therapie des primären malignen Melanoms im klinischen Stadium I wird neben der weiten lokalen Exzision des Tumors "en bloc" mit einem tumorfreien Sicherheitsabstand von 5 cm (80, 227) zunehmend das Ziel angestrebt, spätere Rezidive und Metastasenbildung durch weitere prophylaktische Maßnahmen zu verhindern (z.B. prophylaktische Lymphknotendissektion, Immun- und Immunochemotherapie, endolymphatische Radionuklidtherapie (40, 65, 70, 83, 87, 105, 147, 167, 170, 175, 176, 177, 186, 210, 220, 229, 253, 266, 273, 280, 281, 292, 294, 301)).

Sind Metastasen aufgetreten, also im klinischen Stadium II, ist meistens eine kurative Therapie des Melanompatienten nicht mehr möglich (19, 22, 34, 83, 222, 269, 270).

Bei den dieser Studie zugrundeliegenden Untersuchungen wurden histologische Kriterien eines Kollektivs von Melanompatienten ohne Metastasen für mindestens fünf Jahre mit einem anderen Kollektiv verglichen, bei dem später (innerhalb der ersten fünf Jahre) Metastasen aufgetreten sind (siehe Tabelle 6, Seite 56). Dadurch wurde eine Verbesserung in der Beurteilung der Prognose und damit des weiteren Krankheits- und Metastasierungsrisikos des malignen Melanoms angestrebt.

2.4.2 Tumordicke

Die Ausführungen in der Fachliteratur über die zwei für die Prognose besonders wichtigen Bereiche (Tumordicke $\leq 0,76$ mm und $> 3,0$ mm) wurden bei den Untersuchungen bestätigt: Geringes Metastasierungsrisiko bis Tumordicke 0,75 mm (Metastasenfreiheit 90 - 100 %), hohes Metastasierungsrisiko bei Tumordicke über 3,0 mm (etwa 80 % bei einer Metastasenfreiheit von nur ca. 20 %).

Die Studie bestätigte die Untersuchungsergebnisse von Breslow (39, 40, 43) und anderen Autoren (16, 17, 19, 32, 65, 70, 73, 74, 79, 80, 118, 119, 121, 134, 141, 144, 149, 155, 161, 240, 241, 242, 243, 244, 249, 256, 263, 267, 273, 282, 292, 299). Es wurde nachgewiesen, daß die Prognose bei malignem Melanom im klinischen Stadium I eine indirekt proportionale Abhängigkeit von der Tumordicke zeigt (Abbildung 7, Seite 73).

Die Untersuchung des Patientenkollektivs von 430 Personen zeigte bei

- einer Tumordicke unter 0,76 mm geringes Metastasierungsrisiko vom 7,1 %, das sind 4 Patienten
- einer Tumordicke über 3,0 mm hohes Metastasierungsrisiko von 80,4 %, das sind 111 Patienten.

Diese Zahlen verdeutlichen die außerordentliche Bösartigkeit des malignen Melanoms (siehe Abbildung 10 und Tabelle 9, Seite 79 und 80), da im Vergleich zu anderen malignen Neoplasien bereits bei relativ geringem Tumolvolumen häufig metastasierende Verläufe beobachtet werden.

Beim Mammakarzinom wird eine Metastasierungsrate von 80 % erst bei einer Tumordicke von 60 mm erreicht (112).

Bei der prognostischen Beurteilung der Tumordicke bzw. des Tumolvolumens spielt wahrscheinlich die Dicke des Tumors eine größere Rolle als seine flächenhafte Ausdehnung (37, 38, 39, 40, 42, 100, 111, 118, 121, 140, 141, 199, 205, 243, 249, 269, 282). Die maximale Tumordicke in mm kann wohl als Parameter für das Tumolvolumen angesehen werden. Die direkte Bestimmung des Tumolvolumens ist, abgesehen von technischen Schwierigkeiten, auch theoretisch problematisch, weil der rein horizontalen Wachstumsphase eine biologisch gesehen gutartigere Bedeutung beizumessen ist, als der vertikalen Wachstumsphase (1, 9, 38, 193, 199, 205, 260, 282). Dies erklärt auch, warum dem Melanomtyp nach der Klassifikation von Clark et al. (52) in Wirklichkeit eine geringere prognostische Bedeutung zukommt.

Gewiß sind primär knotige maligne Melanome insgesamt besonders bösartig; verglichen mit anderen malignen Melanomtypen haben sie meistens eine größere Tumordicke. Bei gleicher Tumordicke bestehen nur begrenzt Unterschiede (79, 243, 244).

2.4.3 Invasionstiefe

Das Untersuchungsergebnis für die in einem 5-Jahreszeitraum metastasenfrei gebliebenen Patienten entspricht weitgehend den in der Fachliteratur zu findenden statistischen Studien (siehe Seite 45); sie geben die Überlebensrate für Melanompatienten mit Level II bei 90 bis 95 % an (hier sind es 91,2 %), für Melanompatienten mit Level III und IV bei 60 bis 70 % (hier sind es 53,5 und 38,6 %), für solche mit Level V bei 40 bis 45 % (hier liegen die Werte in dieser Studie allerdings erheblich niedriger, nämlich bei 21,7 %).

Die Invasionstiefe (Level of Invasion) in ihrer Definition nach Clark et al. (52) zeigte also eine geringere prognostische Aussagekraft als die Tumordicke (siehe Seite 81, 82). Hierfür gibt es mehrere Erklärungen:

2.4.3.1 Lokalisation und Alter

Die Dicke des Stratum reticulare ist unterschiedlich strukturiert sowie abhängig von der Lokalisation des Tumors und dem Alter des Patienten (32, 166).

Ein gleich großer Tumor im Bereich der Unterschenkel, der das Stratum adiposum (Level V) bei einem älteren Patienten erreicht, dürfte am Rücken eines jungen Erwachsenen noch im Stratum reticulare (Level IV) liegen.

2.4.3.2 Problematik der Unterscheidung von Invasionstiefen

Eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen Invasionstiefe II und III sowie III und IV ist häufig problematisch, weil die Invasionstiefe IV sehr breit ist.

Außerdem fand sich kein signifikanter Unterschied der Überlebensrate zwischen III und IV (194, 196).

Im Zusammenhang mit den Bestimmungen zu dieser Studie konnte nur die geringe Differenz von 15 % der Metastasierungsrate zwischen Level III und IV festgestellt werden (Abbildung 6, Seite 71). Nach Larsen, Little et al. (161, 162) besteht nur begrenzte Reproduzierbarkeit.

2.4.3.3 Mangelnde Berücksichtigung des exophytischen Teiles

Überwiegend exophytisch wachsende Melanome gelten als besonders bösartig (1, 27, 28, 37, 38, 67, 80, 91, 100, 111, 121, 132, 135, 136, 146, 154, 171, 177, 193, 194, 199). Bei Untersuchungen zeigten sie eine den endophytisch wachsenden Melanomen vergleichbare Metastasierungsrate (Tabelle 10, Seite 85).

Der exophytische, oberhalb des Hautniveaus liegende Tumorteil bleibt jedoch bei der Bestimmung des Kriteriums Invasionstiefe unberücksichtigt (200). Für das Metastasierungsrisiko und die Prognose des Patienten ist aber auch er bedeutungsvoll (154, 155, 270).

So scheint für die Abschätzung der Prognose eines malignen Melanoms das Kriterium Tumolvolumen wichtiger als die alleinige Invasions-tiefe.

2.4.4 Mitoseindex

2.4.4.1 Vorteile der verwendeten Definition (nach Schmoeckel)

Die in der Studie verwendete Definition des Mitoseindex (240, 241, 242) als die maximale Zahl von Mitosen pro mm², wobei mindestens 1 mm², aber nicht mehr als 1,5 mm² untersucht

werden (eine größere Schnittfläche von 3 mm² zeigte keine besseren Ergebnisse), hat mehrere Vorteile:

- Der Untersucher wird zu einer exakten Bestimmung von Teilungsfiguren angehalten; dadurch werden genauere Ergebnisse ermöglicht.
- Die Untersuchung ist Mikroskop- und Objektiv-unabhängig. Dies ist bedeutungsvoll, weil beträchtlichere Unterschiede bei der Größe der Gesichtsfelder von einem zum anderen Mikroskop bestehen.
- Die Werte und Ergebnisse von verschiedenen Untersuchern können bei dem genannten Vorgehen leicht verglichen werden.
- Die Definition erlaubt die Berechnung des prognostischen Index.

Die Bedeutung der mitotischen Aktivität wurde in mehreren Arbeiten gefunden bzw. bestätigt (58, 70, 71, 73, 74, 79, 141, 161, 169, 195, 299).

2.4.4.2 Mitoseindex und Tumordicke

Die Wertigkeit der histologischen Kriterien "Mitoseindex und Tumordicke" als harte Kriterien sowie ihre bedeutungsvolle prognostische Aussagekraft und Reproduzierbarkeit wurde in vielen Arbeiten gefunden und bestätigt (39, 40, 58, 70, 79, 149, 161, 169, 241, 242, 243).

Auch die vorliegende Studie erhärtet den Nachweis der direkten proportionalen Abhängigkeit der Metastasierungsrate von MI und TD (siehe Abbildungen 7 und 8 sowie die dazugehörigen Tabellen, Seite 73 bis 76). Zur Korrelation zwischen den

beiden Kriterien hat die Untersuchung gezeigt, daß der Mitoseindex nur in einzelnen Fällen von der Tumordicke abhängig ist und der durchschnittliche Mitoseindex geringfügig mit wachsender Tumordicke ansteigt.

Aus den graphischen Daten der Verteilung von Melanomfällen beider Patientenkollektive (mit und ohne Metastasen) kann die relativ große Unabhängigkeit des Mitoseindex von der Tumordicke erkannt werden (Abbildung 10 und 11, Seite 83).

So wiesen Melanome mit hoher Tumordicke, jedoch niedrigem Mitoseindex keine Rezidive bzw. Metastasen innerhalb des 5-Jahres-Beobachtungszeitraumes auf; dünne Melanome mit höherem Mitoseindex dagegen entwickelten in demselben Zeitraum Metastasen. Dies sind in erster Linie kleinere bzw. mittelgroße maligne Melanome mit hoher Mitosendichte und folglich Mitoseindex, bei denen sich die Überlegenheit des prognostischen Index beweisen läßt. Diese weitabgehende Unabhängigkeit ist in anderen Arbeiten erhärtet worden (243, 244).

2.4.4.3 Prognostische Bedeutung des Mitoseindex

Das Metastasierungsrisiko verhält sich direkt proportional zur Mitosendichte (Abbildung 8, Seite 75).

Die Summe von falsch positiven und falsch negativen Bestimmungen betrug zur vorliegenden Studie nur 23,5 % und ist damit geringer als jene für die Tumordicke mit 27,7 %.

Dies unterstreicht die prognostische Aussagekraft des Mitoseindex und erweist sich als weiteres wichtiges Kriterium des malignen Melanoms.

Eine Abhängigkeit der Prognose des malignen Melanoms von der mitotischen Aktivität seiner Zellen wurde in vielen Studien nachgewiesen (58, 70, 71, 72, 73, 74, 79, 88, 141, 149, 156, 161, 162, 169, 195, 299) und fand nur in einer uns bekannten Studie keine Bestätigung (134).

Die Mitosedichte ist vermutlich ein Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Die Unterlagen zur Studie erbrachten bei der Auswertung einen durchschnittlichen Mitoseindex von 13,8 mit/mm² bei Patienten, die in den letzten drei Monaten vor Therapiebeginn ein stärkeres Wachstum des Tumors beobachtet hatten; bei Patienten, die kein auffallendes Wachstum des Tumors festgestellt hatten, ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 8,2 mit/mm².

Damit ergibt sich eine Abhängigkeit der Prognose von der Tumordicke und der Tumorstadiumsgeschwindigkeit. Daher wurde folgende Formel aufgestellt:

$$\text{Prognostischer Index} = k (\text{Tumordicke} \times \text{Mitoseindex}).$$

(Die Konstante k wird hier gleich 1 gesetzt, sie würde variieren, falls das Konzept des prognostischen Index bei anderen Tumoren erfolgreich angewandt werden könnte).

2.4.5 Prognostischer Index

Der prognostische Index kombiniert bei der Beurteilung der Prognose und damit des weiteren Krankheitsbildes des malignen Melanoms zwei Variable, die relativ unabhängig voneinander sind, nämlich die Tumordicke (TD) und den Mitoseindex

(MI). Seine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Metastasierungsrisikos und damit der 5-Jahres-Überlebensrate ist größer als die der Tumordicke, Mitoseindex und Invasions-tiefe allein (149, 240, 241, 242, 243, 244, 249).

Weitere "harte" Kriterien für eine Erweiterung des prognostischen Index, die unabhängig von den genannten wären, sind für das maligne Melanom derzeit nicht bekannt (26, 57). Die Methode der Bestimmung des prognostischen Index mit ihren verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten ist wenig aufwendig und deshalb für die Praxis geeignet.

2.4.5.1 Erhöhte Aussagekraft im Vergleich zur Tumordicke allein und zur Invasionstiefe (149, 240 - 244, 249)

Mit dem numerischen Ansteigen des prognostischen Index nimmt der Prozentsatz der Fälle mit Metastasen kontinuierlich zu (Abbildung 9, Seite 77), wie auch beim Ansteigen der Werte für die Kriterien Tumordicke und Mitosendichte (Tabelle 9, Seite 80).

Der prognostische Index hat jedoch eine größere Aussagekraft als die Tumordicke allein (siehe Seite 79, 80) (149, 240, 241, 242, 243, 244, 249). Deutlich ist bei den untersuchten Melanomfällen zu erkennen, daß die "Grauzone", das heißt das Kollektiv der Melanomfälle mit mittlerem Metastasierungsrisiko, bei Zugrundelegung des prognostischen Index kleiner ist als bei jener der Tumordicke und Invasionstiefe; außerdem ist die Metastasierungsrate geringer. Dies ist aus nachstehender Gegenüberstellung ersichtlich:

	Metastasierungs-	Progn. Index	Tumordicke
Grauzone	risiko	38,9 % (N 167)	54,9 % (N 236)
	Metastasierungs-		
	rate	28,7 % (N 48)	43,6 % (N 103)

Zudem läßt sich der mittlere Bereich beim PI in ein Kollektiv mit mäßiger Metastasierungsrate von 18,8 % und mittlerer Metastasierungsrate von 43,9 % trennen.

Aus der Auswertung der Untersuchungen ergab sich auch eine kleinere oder geringere Summe von falsch positiven und falsch negativen Melanomfällen, nämlich in einem Prozentsatz von 20,9 % für den prognostischen Index, von 23,5 % für den Mitoseindex, von 27,7 % für die Tumordicke und von 39,3 % für die Invasionstiefe (Level).

Erfahrungsgemäß bringt der prognostische Index (auch der Mitoseindex) nicht nur bei mittelgroßen Melanomen (Tumordicke 1,5 bis 3,0 mm) mit mittlerer Metastasierungsrate weitere Informationen. Auch kleinere Melanome (Tumordicke $\leq 1,5$ mm) mit hoher Mitosendichte ($> 10,0$ mit/mm²) kam es in 10 von 14 Fällen, das sind 71,4 % zur Metastasierung. Große Melanome (Tumordicke $> 3,0$ mm) mit niedriger Mitosendichte ($\leq 5,0$ mit/mm²) zeigten dagegen eine Metastasierung in nur 11 von 24 Fällen, das sind 45,1 %.

Inwieweit die morphologische Klassifizierung der Melanome nach Clark et al. (LMM, SSM, ALM, NMM) (51, 52, 55) unter Berücksichtigung der Kriterien Tumordicke und mitotische Aktivität prognostisch relevant ist, muß sich in weiteren Untersuchungen noch aufzeigen. Sicher ist, daß die Bestimmung des prognostischen Index als Kriterium zur individuellen Einschätzung des Metastasierungsrisikos bei Patienten mit malignem Melanom wesentlich aussagekräftiger und effektiver ist als die Bestimmung des Kriteriums nach der rein klassischen Melanomklassifikation nach Clark et al.

Bezogen auf das Metastasierungsrisiko und damit auf die Prognose lassen sich die kutanen malignen Melanome in drei Gruppen einteilen (Abbildung 10 und Tabelle 9, Seite 79 und 80)

- niedriges Metastasierungsrisiko mit einer Metastasierungsrate unter 10 %, prognostischer Index bis 1,0
- mittleres Metastasierungsrisiko mit einer Metastasierungsrate von ca. 50 %, prognostischer Index 1,1 bis 13
- hohes Metastasierungsrisiko mit einer Metastasierungsrate von ca. 80 %, prognostischer Index über 13.

2.4.5.2 Entscheidungshilfe bei differenzierter Therapie von Melanompatienten

Der prognostische Index kann als Entscheidungshilfe bei der differenzierten Therapie von Melanompatienten herangezogen werden.

Durch dieses Kriterium können mehr Patienten als solche mit hohem und vergleichbarem Metastasierungsrisiko identifiziert werden, als bei alleiniger Anwendung des Kriteriums Tumordicke oder Invasionstiefe. Ein Vergleich läßt erkennen:

Festgestelltes Metastasierungsrisiko bei den untersuchten 430 Melanomfällen:

	Prognostischer Index über 13,0	Tumordicke über 3 mm	Invasionstiefe Level V
Hohes Metastasierungsrisiko	48,1 % (N 207)	32,1 % (N 138)	5,3 % (N 23)

Damit ergibt sich auch die Möglichkeit, mehr Patienten einem entsprechenden Therapiekonzept zuzuführen.

So könnte sich bei einem PI über 13,0 eine prophylaktische Lymphknotenextirpation und/oder eine adjuvante Immunochemotherapie als indiziert und nützlich erweisen.

Bei einem Melanom mit PI unter 1,0 (niedriges Metastasierungsrisiko) könnte ein geringerer Sicherheitsabstand bei der Exzision von 1 bis 2 cm ausreichend sein (sonst 5 cm); allerdings müßte dies durch weitere Studien zunächst untersucht werden.

Vielleicht ließen auch homogenere Patientenkollektive bilden, um die Wirksamkeit von Therapiekonzepten zu prüfen.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Ausführungen zur Definition der Bezeichnung sowie über Epidemiologie und Entstehungsmodus des malignen Melanoms wurden in vorliegender Studie die Klinik und die Prognose übersichtlich dargestellt.

In einer retrospektiven Studie wurden sodann 430 Patienten mit kutanem malignen Melanom im Stadium I (218 mit späteren Metastasen, 212 rezidivfrei, in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren) erfaßt, um Fragen der Einschätzung des Metastasierungsrisikos und damit der Prognose (Überlebenschance) histologisch zu untersuchen. Die histologischen Kriterien wurden bestimmt, miteinander verglichen sowie ihre Wertigkeit überprüft, um das Kriterium mit der größten Aussagekraft zu identifizieren. Die Erkenntnisse, die sich ergeben haben, sind nachstehend beschrieben.

3.1 Es besteht jeweils eine Abhängigkeit der Metastasierungsrate bzw. des Metastasierungsrisikos von der Zunahme der folgenden histologischen Kriterien:

Das Kriterium "Invasionstiefe" wurde nach der Definition von Clark et al. in fünf Levels unterteilt. Mit zunehmendem Level stieg die Metastasierungsrate prozentual an (Level II: 8,8 %, III: 46,5 %, IV: 61,4 %, V: 78,3 %).

Die "Tumordicke" wurde als die maximale vertikale Distanz zwischen oberster und unterster Tumorzelle in mm gemessen. Die niedrigste Metastasierungsrate von 7,1 % lag bei einer Tumordicke unter 0,76 mm, die höchste von 80,4 % bei einer Tumordicke über 3 mm; zwischen diesen Werten der Tumordicke betrug die Metastasierungsrate 43,6 %.

Der Mitoseindex wurde definiert als die maximale Zahl von Mitosen pro 1 mm² (mit/mm²). Bei einem Mitoseindex unter 1,0 mit/mm² lag die Metastasierungsrate bei 8,5 %, über 5 mit/mm² ergab sich die hohe Rate von 74,1 %.

Der "prognostische Index" ist definiert als das Produkt der Kriterien Tumordicke und Mitoseindex; er wird als numerische Zahl angegeben. Bei Zunahme seiner numerischen Werte wurde ein kontinuierliches Ansteigen der Metastasierungsrate festgestellt. Die niedrigste Rate von 5,4 % lag bei einem Wert unter 1,0; die höchste Metastasierungsrate von 80,7 % lag bei einem Wert über 13, für die dazwischenliegenden Werte ergab sich eine Metastasierungsrate von 28,7 %.

3.2 Es besteht eine Abhängigkeit des Mitoseindex von der Tumorstadiumsgeschwindigkeit: Die histologisch ermittelte Mitosendichte ist ein Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors.

Bei der Untersuchung von zwei Patientenkollektiven mit bzw. ohne stärkeres Tumorstadium innerhalb von drei Monaten ergab sich bei stärker wachsenden Melanomen ein Mittelwert von 13,8 mit/mm² gegenüber 8,2 mit/mm² bei Tumoren, die kein auffallendes Wachstum zeigten.

3.3 Zwischen Mitoseindex und Tumordicke besteht keine vollständige, aber eine relativ große Unabhängigkeit.

Die beiden Parameter wurden graphisch für Patientenkollektive mit und ohne Metastasen innerhalb eines 5-Jahres-Beobachtungszeitraumes in Beziehung gesetzt. Ihre weitgehende Unabhängigkeit voneinander ist aus den Darstellungen ersichtlich. Insgesamt gesehen stieg die Mitosendichte mit zunehmender Tumordicke an. Auf den verschiedenen Tumordickenstufen aber variierte die Mitosendichte erheblich.

3.4 Überwiegend endophytisch wachsende Melanome weisen keine höhere Metastasierungsrate auf als größtmäßig bei gleicher Tumordicke vergleichbare exophytisch wachsende Melanome.

Es wurden nach Tumordicke gebildete Patientenkollektive mit endophytischen und exophytischen Melanomen bezüglich der Metastasierungsrate verglichen. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht; erst bei einer Tumordicke über 5,0 mm zeigten die endophytisch wachsenden Melanome eine höhere Metastasierungsrate (100 %) im Vergleich zu exophytisch wachsenden (73,3 %).

3.5 Die größere Aussagekraft hinsichtlich des Metastasierungsrisikos besitzt (im Vergleich zu den anderen Kriterien) der prognostische Index.

Die drei prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke und prognostischer Index wurden qualitativ miteinander verglichen. Die dabei festgestellte Summe der falsch negativen und falsch positiven Fälle (auf die Gesamtheit der untersuchten Fälle prozentual bezogen) lag für die Invasionstiefe bei 39,3 %, die Tumordicke bei 27,7 % und für den prognostischen Index bei 20,9 %.

Auch bei der Analyse zur Verteilung der malignen Melanome bezüglich ihrer Risikogruppen zeigte sich die höhere prognostische Aussagekraft des prognostischen Index. Bei den Patientenkollektiven mit niedrigem und hohem Metastasierungsrisiko ergaben sich vergleichbare Metastasierungsraten für die drei Kriterien ("Invasionstiefe" 8,8 % bzw. 78,3 %, "Tumordicke" 7,1 % bzw. 80,4 % und "prognostischer Index" 5,4 % bzw. 80,7 %).

Deutlich ist jedoch bei den untersuchten Fällen zu erkennen, daß die Metastasierungsrate in der Grauzone (Kollektiv der Patienten mit mittlerem Metastasierungsrisiko) bei Zugrundelegung des prognostischen Index kleiner (28,7 %) als bei Zugrundelegung der Tumordicke (43,6 %) oder gar der Invasionstiefe (52,8 %) ist. Zudem läßt sich der mittlere Bereich beim prognostischen Index in ein Kollektiv mit mäßiger Metastasierungsrate von 43,9 % trennen. Dies ist bedeutsam, weil es in erster Linie kleinere und mittelgroße Melanome mit hoher Mitosendichte sind, bei denen sich die Überlegenheit des prognostischen Index beweisen läßt.

Der prognostische Index hat also eine größere Aussagekraft als die Tumordicke allein oder die Invasionstiefe.

4. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackerman AB, Su WPD (1979)
The histology of cutaneous malignant melanoma.
In: Malignant melanoma (Kopf AW, BART RS, Rodriguez Sains RS, Ackerman AB, eds.), pp 25-147.
Masson Publ USA, New York-Paris-Barcelona-Rio de Janeiro
2. Ackerman AB (1980) Malignant melanoma: a unifying concept.
Human Pathology 11:591-595
3. Ackerman AB (1980)
Clinical diagnosis of malignant melanoma in situ.
In: The pathology of malignant melanoma (Ackerman AB, ed.).
Masson Publ USA, New York-Paris-Barcelona-Rio de Janeiro
4. Ainsworth AM, Clark WH Jr, Mastrangelo MJ, Couger KB (1976)
Primary malignant melanoma of the urinary bladder.
Cancer 37:1928
5. Albertini A, Jaeger H (1950)
Tumeurs de la peau. Diagnostic, prognostic, traitement.
Oncologica (Basel) 6:66-76
6. Alibert JL (1938)
Nosologie Naturelle ou Les Maladies corp Humai, Paris
7. Allen A, Spitz S (1953)
Malignant melanoma a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis.
Cancer 6:1-45

8. Allen EP (1955)
Malignant melanoma: spontaneous regression after pregnancy.
Brit med J 2:1067
9. American Joint Committee for Staging and End-Results Reporting (AJC) (1977)
Manual for Staging of Cancer.
American Joint Committee, Chicago
10. Anaise D, Steinitz R, Ben Hur N (1978)
Solar radiation as a possible etiological factor in malignant melanoma in Israel: a retrospective study (1960 - 1972).
Cancer 42:299-304
11. Anderson DE (1971)
Clinical characteristics of the genetic variety of cutaneous melanoma in man.
Cancer (Philadelphia) 28:721
12. Anderson DE (1974)
The role of genetics in human cancer.
Cancer 24:130-136
13. Andrade R (1966)
Le melanome malin. Ya t il une correlation entre les caracteres histologiques et le pronostic?
Bull Soc Franc Derm Syph 73:647-660
14. Arrington JH III., Reed RJ, Ichinose H et al. (1977)
Plantar lentiginous melanoma. A distinctive variant of human cutaneous melanoma.
Amer J Surgpathology 1:131-143

15. Bahn AK et al. (1976)
Melanoma after exposure to PCB's.
N Engl J Med 295:450
16. Balch CM, Murad TM, Soong S-J et al. (1978)
A multifactorial analysis of melanoma: prognostic
histopathological features comparing Clark's and
Breslow's staging methods.
Ann Surg 188:732-742
17. Balch CM, Murad RM, Soong S-J et al. (1979)
A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic
features of clinigal stage I disease.
Ann Surg 86:343-351
18. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong S-J, Inglas AL,
Maddox WA (1980)
The prognostic significance of ulceration of cutaneous
melanoma.
Cancer 45:3012-3017
19. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong S-J, Inglas AL,
Maddox WA (1981)
A multifactorial analysis of melanoma. Prognostic factors
in melanoma patients with lymph node metastasis (stage II).
Ann Surg 193:377-388
20. Balch CM, Soong S-J, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ,
McCarthy WH, Murad TM, Maddox WA (1983)
Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter
century in Alabama, USA, and New South Wales, Australia.
Cancer (Philadelphia) 52:1748

21. Balch CM, Soong S-J, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR (1983)
A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III).
J Clin Oncol 1:126
22. Balch CM (1985)
Diagnostik und Prognose des malignen Melanoms.
Dtsch Med Wochenschr 110:1783-1786
23. Balda BR (1976)
Onkogene RNS-Viren in Melanom.
Hautarzt (Suppl) 1:131
24. Balda BR (1981)
Onkovirologische Befunde bei malignen Melanomen.
Hautarzt (Suppl V) 32:37-40
25. Balda BR (1981)
Epidemiologie kutaner maligner Melanome.
Münch med Wschr 123:1923-1926
26. Barclay TL, Crockett DJ, Eastwood DS, Eastwood J, Giles G (1977)
Assessment of prognosis in cutaneous malignant melanoma.
Brit J Surg 64:54-58
27. Beardmore GL (1972)
The epidemiology of malignant melanoma in Australian.
In: Melanoma and skin cancer (McCarthy WH ed.), pp 39-64.
Australian Cancer Society, Sydney

28. Beardmore GL (1977)
Primary cutaneous polypoidal non-stagable melanomas
in Queensland.
Austral J Dermatology 88:73-76
29. Benisch B, Peison M, Kannerstein M (1980)
Malignant melanoma originating from intradermal nevi.
A clinicopathologic entity.
Arch Dermatol 115:696-698
30. Berkow R (1977)
The Merk Manual of Diagosis and Therapy, §9, Kap. 11,
p 1698
31. Bietau B (1972)
Die Melanosis circumscripta.
Inauguration-Dissertation der Ludwig-Maximilians-
Universität München
32. Blois MS, Sagebiel RW, Abarband RM, Caldwell T,
Tuttle MS (1983)
Malignant melanoma of the skin. I. Association of tumor
depth and type, and patient sex, age and site with
survival.
Cancer (Philadelphia) 52:1380
33. Blot WJ et al. (1977)
Cancer mortality in US countries with petroleum
industries.
Science 198:51-53
34. Bodenham C (1969)
Malignant melanoma: the problem of lymph node metastases.
Proc Roy Soc Med 62:1090-1092

35. Bork K, Bräuninger W, Nake A (1981)
Increased frequency of multiple primary melanomas in hereditary familial melanoma.
Dermatologica 162:191-196

36. Braun-Falco O, Schoefinius HH (1973)
Neuro-kutane Melanoblastose (Touraine).
Hautarzt 24:78

37. Braun-Falco O (1974)
Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht.
Chirurg 45, 345-356

38. Braun-Falco O, Schmoeckel C (1981)
Klinische Formen, Differentialdiagnose und Prognose der malignen Melanome.
Münch med Wschr 123, 50:1927-1932

39. Breslow A (1970)
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann Surg 172:902-908

40. Breslow A (1975)
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.
Ann Surg 182:572-575

41. Breslow A (1977)
Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma.
Surg Gynecol Obstet 145:691-692

42. Breslow A (1977)
Problems in the measurement of tumor thickness and
level of invasion cutaneous melanoma.
Human Pathology 8:1-2
43. Breslow A, Cascinelli N, Van der Esch EP, Morabito A (1978)
Stage I melanoma of the limbs: assessment of prognosis
by levels of invasion and maximum thickness.
Tumori 64:273-284
44. Burband F (1971)
Patterns in cancer mortality in the United States,
1950 - 1967.
Nat Cancer Inst Monogr 33:370-396
45. Bureau Y, Barriere H, Bureau B, Litoux P (1966)
Etude critique d'une cinquantaine d'observations
personnelles de melanomes malins.
Bull Soc Franc Derm Syph 73:772-782
46. Carswell R (1833)
Path. Anat. Illustr. of the elementary formes of
Diseases, Part 9, Melanoma, London
47. Cascinelli N, Vaglini M, Bufalino R, Morabito A (1986)
A cutaneous region with no prognostic significance in
patients with melanoma.
Cancer 57:441-444
48. Cayol JB, Bayle GL (1812)
Dictionnaire de science medicales, Abschnitt "Cancer",
S 537-679, Paris

49. Cawley EP (1952)
Genetic aspects of malignant melanoma.
Arch Derm Syph 65:440
50. Christophers E, Braun-Falco O (1972)
Melanomalignom: Feingewebliche Untersuchungen
und Prognose.
Arch Derm Res 244:217-220
51. Clark WH Jr (1967)
A classification of malignant melanoma in man
correlated with histogenesis and biologic behaviour.
In: The pigmentary system, biology of skin (Montagna W,
ed.), p 621.
Pergamon Press, London
52. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969)
The histogenesis and biologic behaviour of primary
human malignant melanoma of the skin.
Cancer Res 29:705-726
53. Clark WH Jr, Mihm MC Jr (1969)
Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma.
Amer J Pathol 53:29-67
54. Clark WH, Mihm MC (1971)
Moles and malignant melanoma.
In: Dermatology in General Medicine (Fitzpatrick T et al.,
ed.), p 491.
McGraw Book, New York
55. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang C-H,
Mihm MC Jr, Reed RJ (1975)
The developmental biology of primary human malignant
melanoma.
Sem Oncol 2:83-103

56. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ (1978)
Origin of familial malignant melanoma from hereditary melanocytic lesions.
Arch Derm 114:732
57. Cochran AJ (1968)
Method of assessing prognosis in patients with malignant melanoma.
Lancet 2:1062-1064
58. Cochran AJ (1969)
Malignant melanoma: a review of ten years experience in Glasgow, Scotland.
Cancer 23:1190-1199
59. Conway H, Hugo NE, McKinney P (1967)
Excision of glands in continuity for malignant melanoma. Review of end results in following several techniques.
AMA Arch Surg 94:129-133
60. Cooper PH, Wanebo JH, Hagar RW (1985)
Regression in thin malignant melanoma.
Microscopic diagnosis and prognostic importance.
Arch Dermatol 121:1127-1131
61. Crombie IK (1979)
Racial differences in melanoma incidence.
Br J Cancer 40:185-194
62. Cutler SJ, Young JL (1975)
Third National Cancer Survey: incidence data.
NCI Monograph 41, DHEW Publication (NIH) 75:787

63. Das Gupta TK, McNeer G (1964)
The incidence of metastasis to accessible lymph nodes from melanoma of the trunk and extremities - its therapeutic significance.
Cancer (Philadelphia) 17:897-911
64. Das Gupta TK (1970)
Current concepts on malignant melanoma.
Ann Surg 2:183-206
65. Das Gupta TK (1977)
Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: a 5-year prospective study.
Ann Surg 186:201-209
66. Davis NC, Herron JJ, McLeod RG (1966)
Malignant melanoma in Queensland. Analysis of 400 skin lesions.
Lancet 2:407-410
67. Davies NC, McLeod RG, Beardmore GL et al. (1976)
A report from the Queensland melanoma project ca.
Cancer J Clin 26:81-107
68. Davies NC (1976)
Cutaneous Melanoma. The Queensland Experience.
Curr Probl Surg 13:1
69. Davies NC (1981)
Queensland Melanoma Projekt. Ein Modell zur Früherkennung.
In: Das maligne Melanom der Haut (Weidner F, Tonak J, Hrsg.), S 51-56.
Perimed, Erlangen

70. Day CL, Lopranski S et al. (1979)
Primary thickness is the major determinant for recurrence in clinical stage I malignant melanoma patients with histologically positive lymph nodes.
Clin Res 27:383
71. Day CL, Sober AJ, Lew RA et al. (1981)
Malignant melanoma patients with positive nodes and relatively good prognosis: microstaging retains prognostic significance in clinical stage I melanoma patients with metastases to regional nodes.
Cancer 47:955-962
72. Day CL, Sober AJ, Kopf AW et al. (1981)
A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity. Location on foot as independent risk factor for recurrent disease.
Surgery 89:599-603
73. Day CL, Mihm MC, Sober AJ et al. (1982)
Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76 - 1.69 mm in thickness.
Ann Surg 195:30-34
74. Day CL, Mihm MC, Lew RA et al. (1982)
Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51 - 3.99).
A conceptual model for tumor growth and metastasis.
Arch Surg 195:35-43
75. Delacretaz J, Jaeger H (1960)
Die Melanome (Die malignen Melanome).
In: Dermatologie und Venerologie, Band IV (Gottron HA, Schönfeld W, Hrsg.), S 591-632.
Thieme, Stuttgart

76. Dubreuilh MW (1894)
Lentigo malin des vieillards.
Societe' de Dermatologie, 4 aout
77. El Bahravi A (1922)
Archiv Dermatologica, S 141-171
78. Elder DE, Goldmann SC, Greene MH, Clark WH Jr (1980)
Dysplastic nevus syndrome. A phenotypic association
of sporadic cutaneous melanoma.
Cancer 46:1787-1794
79. Eldth J, Bowryd B, Peterson LE (1978)
Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma
in stage I.
Scand J Plast Reconstr Surg 12:243-255
80. Elias EG, Didolkar MS, Goel IP, Formeister JF,
Valenzuela LA, Pickren JL, Moore RH (1977)
A clinicopathologic study of prognostic factors in c.m.m.
Surg Gynecol Obstetr 144:327-334
81. Elwood JM, Lee JAH (1975)
Recent data on epidemiology of malignant melanoma.
Sem Oncol 2:149-154
82. Epstein E (1976)
Changes in incidence of melanoma.
Arch Derm 112:1174
83. Epstein E, Bragge K (1980)
Curability of melanoma: a 25 year retrospective study.
Cancer 46:818-821
84. Fisch J, Smith E (1966)
Melanoma in childhood.
Surgery 59:309

85. Fleming ID, Bernawell JR, Burlison PE et al. (1975)
Skin cancer in black patients.
Cancer 35:600-605
86. Fortner JG, Booher RJ, Pack GT (1964)
Results of groin dissection for malignant melanoma
in 220 patients.
Surgery 55:485-494
87. Fortner JG, Woodruff J, Schattenfeld D, Maclean B (1977)
Biostatistical basis of selective node dissection for
malignant melanoma.
Ann Surg 186:101-103
88. Franklin JD, Reynolds VH, Page DL (1975)
Cutaneous melanoma: a 20-year retrospective study with
clinicopathologic correlation.
Plast Reconstr Surg 56:277
89. Frichot BC, Lynch HT, Guirgis HA (1977)
New cutaneous phenotype in familial malignant melanoma.
Lancet 1:864
90. Fuchs CH (1844)
Afbeeldingen der Huidziekten, met verklarenden Tekst,
Tabelle IX, Abb 9, Leyden
91. Funk W, Schmoeckel C, Hölzl D, Braun-Falco O (1984)
Prognostic classification of malignant melanoma by
clinical criteria.
Brit J Dermatol 111:129
92. Garbe C, Stadler R, Orfanos CE (1985)
Epidemiology of the malignant melanoma in the Federal
Republic of Germany, p. 274.
1st Internat Conf Skin Melanoma, Venice, 6. - 9.5.1985

93. Gartmann H (1964)
Traumatische Faktoren bei der Melanomentstehung.
Münch med Wschr 106:2086-2091

94. Gartmann H (1963)
Melanosis circumscripta preblastomatosa.
Derm Wochenschr 148:499

95. Gartmann H (1964)
Topographische Probleme des Melanoms.
Arch klin exp Derm 219:130

96. Gartmann H (1964)
Welche Hautveränderungen sind als verdächtig auf ein
Melanom anzusehen?
Pädiatr Prax 3:265

97. Gartmann H (1971)
Besteht eine Relation zwischen dem Grad des vorherr-
schenden Tumorzelltyps und der Prognose?
29. Tagung der Dtsch Dermatol Ges.: Malignes Melanom,
Berlin

98. Gartmann H, Tritsch H (1972)
Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des
malignen Melanoms.
Dtsch med Wschr 97:857-859

99. Gartmann H (1978)
Zur Dignität der nävoiden Lentigo. Ein Beitrag zur
Früherkennung und Erfassung des malignen Melanoms
und seiner Vorstufen.
Z Hautkr 53:91-100

100. Gartmann H (1981)
Das maligne Melanom der Haut. In: Dermatologie in Praxis und Klinik, Band IV Spez. Dermatologie (Korting GW, Hrsg.), 41, S 194-209.
Thieme, Stuttgart-New York
101. Gellin GA, Kopf A, Garfinke W (1969)
Malignant melanoma. A controlled study of possibly associated factors.
Arch Derm (Chicago) 99:43-48
102. Gertler W, Gartmann H (1957)
Zur Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen.
Derm Wschr 136:1109
103. Gertler W, Thormann T (1968)
Struktur und Dignität der melanocytome.
Derm Wschr 154:889-900
104. Gilchrist KW, Gilbert E, Metter G et al. (1977)
Importance of microscopic vascular invasion in primary cutaneous malignant melanoma.
Surg Gynecol Obstet 145:559-561
105. Goldsmith HS, Shah JP, Kim DH (1970)
Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma.
Cancer (Philadelphia) 26:606-614
106. Goldsmith HS (1979)
Melanoma. An overview Ca.
Cancer J Clin 29:194-215
107. Greely PW (1964)
Incidence of malignancy in giant pigmented nevi.
Plast Reconstr Surg 14:200

108. Green MH, Fraumeni JF (1979)
The hereditary variant of malignant melanoma.
In: Human malignant melanoma (Clark WH, Goldmann JC, Mastrangelo MJ, eds.), p 139-166.
Grune & Stratton, New York-San Francisco-London
109. Greifelt AV (1952)
Malignes Melanom. Beziehung zu Schwangerschaft, Pubertät, Kindheit. Familiäre maligne Melanome.
Ärztl Wochenschr 7:676
110. Gromet MA, Epstein WL, Blois MS (1978)
The regressing thin malignant melanoma. A distinctive lesion with metastatic potential.
Cancer 42:2282-2292
111. Gumport SL, Harris MH (1976)
Melanoma of the skin. In: Cancer of the Skin, Bd. II
Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rens TD, eds.), p 95.
Saunders, Philadelphia
112. Haagensen CD (1979)
Diseases of the breast. Zitiert nach Krokowski E (1971)
Die veränderte Strategie der Krebsbekämpfung.
Med Klin 74:261-367
113. Hardmeier T, Nussbaumer U, Kontik G (1968)
Zur prognostischen Bedeutung histologischer Kriterien beim malignen Melanom.
Virch Arch 345:23-32
114. Hardmeier T (1970)
Histologische Befunde und deren Bedeutung für die Prognosestellung beim malignen Melanom.
Schweiz med Wochenschr 23:967-971

115. Harrison RG (1910)
The antgrowth of the nervefever as a mode of proto-
plasmic movement.
J Exp Zool 9:787
116. Haus H, Proppe A (1972)
Melanom - Lokalisation und Geschlecht
Arch Derm Forsch 244:193
117. Heite JH (1972)
Prognose anhand der Absterbekurve in Abhängigkeit
von Irritation, Wachstum und Oberflächengestalt des
Primärherdes.
Arch Derm Forsch 244:206
118. Heite HJ, Klostermann GF (1972)
Das Tiefenwachstum des malignen Melanoms in Relation
zur Prognose.
Arch Derm Forsch 244:214-217
119. Heite HJ (1976)
Erkennung und Bewertung prognostischer Faktoren
beim malignen Melanom der Haut.
Langenbecks Arch Chir 342:517-523
120. Heite HJ (1978)
Klinik und Prognose des malignen Melanoms. In: Probleme
der Erythrozytopoese, Granulozytopoese und des malignen
Melanoms.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
121. Heite HJ (1981)
Epidemiologie und Prognose. In: Das maligne Melanom der
Haut (Weidner F, Tonak J, Hrsg.), S 11-26.
Perimed, Erlangen

122. Hempel J, Remmele W (1973)
Das maligne Melanom des weiblichen Genitale.
Z Hautkr 48:647-661, 711-723, 759-774
123. Hermanek P (1981)
Histologie und Klassifikation. In: Das maligne Melanom
der Haut (Weidner F, Tonak J, Hrgg.).
Perimed, Erlangen
124. Hermanek P (1977)
Histologische Klassifikation, Malignitätsgrad und
Stadienbestimmung - Stellenwert in der modernen Onkologie.
Vortrag Medizinische Gesellschaft, Erlangen, 20.07.1977.
Münch med Wschr 119:1637
125. Hermann WP (1978)
Melanom und Sonnenstrahlen.
Dtsch med Wochenschr 103:1155-1156
126. Herzberg JJ (1956)
Zur Diagnostik und Therapie der Melanocytoblastome.
Arch klin exp Derm 203:142
127. Hey W (1814)
Practical Observation in Surgery.
3. Ausgabe, Kapitel 6, London.
128. Hippokrates:
Aphorismen. Ausgabe von E. Littré, Paris, 1844
129. Hollwich F (1979)
Augenheilkunde, S 180.
Thieme Verlag, Stuttgart

130. Hornstein OP (1972)
Therapie und Prognose des malignen Melanoms.
Fortschr Med 90:1087
131. Hornstein OP, Weidner F (1974)
Vascularisation und entzündliches Infiltrat beim
malignen Melanom in ihrer Beziehung zur Prognose.
Arch Derm Forsch 244
132. Hornstein OP (1981)
Klinik und Diagnose. In: Das maligne Melanom der Haut
(Weidner F, Tonak J, Hrgg.), S 27-49.
Perimed, Erlangen
133. Hutchinson J (1892)
Senile freckles.
Arch Surg 3:319
134. Huvois AG, Shah JP, Mike V (1974)
Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma:
a comparative study of long term and short term survivors.
Hum Pathol 5:347-357
135. Illig L, Paul E (1974)
Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen
Melanoms.
Med Welt 23:1017-1027
136. Illig L (1976)
Zur Einteilung, Nomenklatur und biologischen Wertigkeit
der malignen Melanome.
Hautarzt 27:548

137. Jäksch A (1973)

Untersuchungen über Beziehung zwischen morphologischem Erscheinungsbild des malignen Melanoms und seiner Prognose.

Inaugurations-Dissertation, Freiburg

138. Johnson RE (1957)

Occult lymphatic metastases in malignant melanoma of the skin.

Ann Surg 146:931-936

139. Jones WM, Williams W, Roberts MM, Davis K (1968)

Malignant melanoma of the skin. Prognostic value of clinical features and the role of treatment in 111 cases.

Brit J Cancer 22:437-451

140. Joss R, Tschopp L, Goldhirsch A, Brunner K (1980)

Das maligne Melanom: Spontanverlauf, Therapie und Prognose.

Schweiz med Wschr 110:710-715

141. Jourdin JC (1974)

Etude de criteres cliniques et histologiques de pronostic des melanomes malins primaires.

Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 101:171-178

142. Jung EG (1979)

Melanom und Schwangerschaft.

Akt Derm 5:11

143. Kelly J, Sagebiel R, Blois M (1985)

Melanoma: a histologic feature without independent prognostic significance.

Cancer 56:2287-2291

144. Kokoschka EM, Niebauer G (1976)
Zur histologischen Prognosestellung beim primären Melanom.
Wien Klin Wschr 88:685-689
145. Kopf AW, Bart RS, Rodriguez-Sains R (1977)
Malignant melanoma: a review. Section 5.
Familial malignant melanoma.
J Dermatol Surg Oncol 3:65
146. Kopf AW, Dart WS, Rodriguez-Sains RS (1978)
Malignant melanoma. A Review.
J Dermatol Surg Oncol 3:41-125
147. Kopf AW et al. (Melanoma cooperative Group) (1978)
To do or not to do selective lymph node dissections for certain malignant melanomas.
J Dermatol Surg Oncol 4:493-494
148. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P (1979)
Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas.
J Am Acad Dermatol 1:123-130
149. Kopf AW, Gross DF, Rogers GS et al. (1987)
Prognostic index for malignant melanoma.
Cancer 59:1236-1241
150. Korting GW, Holzmann H, Hoede N (1967)
Bemerkungen zur Stromareaktion beim malignen Melanom.
Med Welt 31:1786-1794
151. Korting GW (1980)
Haut- und Geschlechtskrankheiten der Mutter als Indikation zur Einleitung einer Interruptio.
Hautarzt (Suppl IV) 31:9

152. Korting GW (1984)
Fallzahl verdoppelt: Das maligne Melanom.
Bericht über das 5. Hauptthema des VIII. interdisziplinären Forums.
Dtsch Ärztebl 10:712

153. Krementz ET, Sutherland CM, Carter RD et al. (1976)
Malignant melanoma in the American black.
Ann Surg 183:533-542

154. Kühnl-Petzoldt C, Wiebelt H, Berger H (1983)
Prognostische Bedeutung durch Korrelationskoeffizienten.
Hautarzt 34:398-402

155. Kühnl-Petzoldt C, Wiebelt H, Berger H (1983)
Prognostic groups of patients with stage I melanoma.
Arch Dermatol Res 119:816-819

156. Kühnl-Petzoldt C, Keil H, Schöpf E (1984)
Prognostic significance of the patient's sex, tumor, site, and mitotic rate in thin (1.5 mm) melanoma.
Arch Dermatol Res 276:151-155

157. Laennec RTH (1806)
Bulletin de la Societe de l'ecole de medicine, Paris.

158. Lancaster HO, Nelson J (1956)
Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans.
Med J Aust 43:1082-1087

159. Landthaler M, Braun-Falco O (1979)
Familiäres hereditäres malignes Melanom.
Med Klin 74:353-357

160. Landthaler M, Braun-Falco O (1985)
Maligne Melanome in der Schwangerschaft.
Dtsch med Wochenschr 110:1319-1323

161. Larsen TE, Grude TH (1978)
A retrospective histological study of 669 cases of
primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I.
Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A) 86:513-522

162. Larsen TE, Little JH, Orell SR, Prade M (1980)
International pathologists congruents survey on
quantitation of malignant melanoma.
Pathology 12:245-253

163. Lee JAH, Merill JM (1970)
Sunlight and the etiology of malignant melanoma.
A synthesis.
Anst Med J 2:846-851

164. Lee JAH, Issenberg HJ (1972)
A comparison between England and Wales and Sweden in
the incidence and mortality of malignant skin tumors.
Brit J Cancer 26:59-66

165. Lee JAH (1975)
Current evidence about the causes of malignant melanoma.
Progress in clinical cancer, Vol. 6, pp 151-161.
Grune & Stratton, New York

166. Levine J, Kopf AW et al. (1981)
Correlation of thickness of superficial spreading
malignant melanoma and ages of patients.
J Dermatol Surg Oncol 7:311-316

167. Levis MG (1972/1973)
Immunological studies in patients with malignant melanoma - the role of circulating antibody. In: Melanoma and skin cancer, p 233.
V.C.N. Blight, Sydney
168. Lewis MG (1967)
Malignant melanoma in Uganda.
Brit J Cancer 21:483
169. Little JH (1972)
Histology and prognosis in cutaneous malignant melanoma. In: Melanoma and skin cancer (McCarthy WH, ed.), pp 107-111.
V.C.N. Blight, Government Printer, Sydney, Australia
170. Lloyd OC (1969)
Regression of malignant melanoma as a manifestation of a cellular immunity response.
Proc Roy Soc Med 62:543-545
171. Luce JK, McBride CM, Frei E (1973)
Melanoma. In: Cancer medicine (Holland JF, Frei E, eds.), pp 1823-1843.
Lea & Febiger, Philadelphia
172. Lund HZ, Kraus JM (1962)
Melanotic tumors of the skin. In: Atlas of Tumor Pathology, Sect. 1, Fasc. 3, p 22.
Army Forces Inst Pathol, Washington D.C., USA
173. Lynch HT, Lynch J, Lynch P (1977)
Management and control of familial cancer. In: Progress in Cancer Research and Therapy (Mulvihill JJ, Miller RW, Frammen JF Jr, eds.), Vol. 3, pp 235-253.
Raven Press, New York

174. Lynch HT, Frichot BC, Lynch JF (1978)
Familial atypical multiple mole melanoma syndrome.
J Med Genet 15:352-356
175. Macher E, Sorg C (1980)
Immunologie und Immuntherapie des malignen Melanoms.
In: Dermatologie in Praxis und Klinik, Bd. IV, Spez.
Dermatologie (Korting GW, Hrsg.) 41:210-218.
Thieme Verlag, Stuttgart-New York
176. Macher E (1972)
Immunologische Aspekte beim malignen Melanom.
Arch Derm Forsch 244:234
177. Macher E, Czarnetzki BM, Vakilzadeh F (1983)
Das maligne Melanom. In: Dermatologische Onkologie
(Luger A, Gschnert F, Hrsg.), S 145-185
Urban & Schwarzenberg, Wien-München-Baltimore
178. MacKie RM et al. (1972)
Assessment of prognosis in patients with malignant
melanoma.
Lancet 11:455-456
179. MacKie RM (1980)
The incidence and pathology of malignant melanoma in
Scotland 1978 - 1979. In: New Trends in Diagnosis,
Prognosis, and Treatment of Malignant Melanoma (Peter
HH, Niederaastroth WD, Hrsg.), S 13.
Ann WHO/EORTC Melanoma Review Meef, Hannover
180. Magnus K (1973)
Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway,
1955 - 1970. Variations in time and space, and solar
radiation.
Cancer (Philadelphia) 32:1275

181. Magnus K (1977)
Incidence of malignant melanoma of the skin in the five
Nordic Countries: significance of solar radiation.
Int J Cancer 20:477-485

182. Maillard GF et al. (1971)
Étude Statistique de 623 Mélanomes malins cutanées.
Ann Derm Syphiligr, Paris, 98:5-20

183. Malec F (1970)
Statistical aspects on malignant melanoma in Sweden.
Nord Med 84:1340

184. Masson P (1926)
Pigment nevi; nerve tumors.
Ann. d' Anat Path 3:417-453, May 26; cont.
Archiv d. Anat. 3:657-696, July 26.

185. Masson TJ, McKay FW (1975)
Atlas of cancer mortality for US Contries: 1950 - 1969,
DHEW Publication (NIH) No. 75 780, pp 44-47, 91-92.
National Institutes of Health, Bethesda, USA

186. Mastrangelo MR, Bellet RE, Berod D (1979)
Immunology and Immunotherapy of human cutaneous
malignant melanomas.
Grune & Stratton, New York-San Francisco-London

187. Mayer H (1967)
Chirurgie benigner und maligner Melanome an der
Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg 1943 - 1965.
Inaugural-Dissertation, Universität Heidelberg

188. McBride CM (1975)
Malignant melanoma of the trunk.
20th Annual Clinical Tumor Conference, Huston, USA

189. McCarty KS, Paull DE, McCarty KS (1982)
Hormonal aspects of melanoma. In: Clinical Management of Melanomas (Seigler HF, ed.), p 355.
Nijhoff, The Hague-Boston-London
190. McDonald EJ (1963)
The epidemiology of melanoma.
Ann New York Acad Science 100:4-15
191. McDonald EJ (1975)
Epidemiology of melanoma.
Progress in Clinical Cancer, Vol. 6, pp 139-149.
Grune & Stratton, New York
192. McGovern VJ (1952)
Melanoblastoma.
Med J Austr 1:139-142
193. McGovern VJ (1969)
The Nature of Melanoma.
Publ Thomas Springfield, USA, 11:92-112
194. McGovern VJ (1970)
The classification of melanoma and its relationship with prognosis.
Pathology 2:85-98
195. McGovern VJ (1972)
Growth patterns, multiplicity, and regression.
In: Melanoma and Skin Cancer (McCarthy WH, ed.), pp 95-106.
V.C.N. Blight, Sydney, Australia, Government Printer
196. McGovern VJ, Mihm MC et al. (1973)
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting.
Cancer 32:1446

197. McGovern VJ, Russel P (1973)
Pigment-Cell, Mechanismus in Pigmentation. Vol. 1, p 350.
S. Karger, Basel

198. McGovern VJ (1975)
Spontaneous regression of melanoma.
Pathology (Sydney) 7:91-99

199. McGovern VJ (1976)
Malignant melanoma. Clinical and histological diagnosis.
Wiley, New York-London-Sydney-Toronto

200. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, Farago GA (1980)
Is malignant melanoma arising in a Hutchinson's
melanotic freckle a separate disease entity?
Histopathol 4:235-242

201. McLeod R, Davis NC, Herron JJ, Caldwell RA, Little JH,
Quinn RL (1968)
A retrospective survey of 498 patients with malignant
melanoma.
Surg Gynecol Obstetr 126:99-108

202. McNeer G, Das Gupta T (1964)
Prognosis in malignant melanoma.
Surgery 56:1512-1518

203. Meckel JF (1812-1818)
Pathologische Anatomie, Band II.
Leipzig, H. 2

204. Mehnert JH, Heard JL (1965)
Staging of malignant melanoma by depth of invasion.
Am J Surg 110:168-176

205. Michalik E (1982)
Das primäre Melanom der Haut.
Fortschr Med 22:1027-1032
206. Miescher G (1954)
Über melanotische Praecancerose.
Oncologica (Basel) 7:92
207. Miller TR, Pack GT (1962)
The familial aspect of malignant melanoma.
Arch Derm 86:83-87
208. Milton GW (1972)
The diagnosis of malignant melanoma. In: Melanoma and
Skin Cancer. Proceeding, International Cancer Con-
ference (McCarthy WH, ed.), Sydney.
Government Printer, Sydney.
209. Milton GW (1977)
Malignant melanoma of the skin and mucous membrane,
pp 1-25. Churchill Livingstone, London-Edinburgh-New York
210. Misgeld V (1973)
Immunologie des Melanomalignoms.
Hautarzt 24:511
211. Mishima Y (1967)
Melanocytic and nevocytic malignant melanomas.
Cellular and subcellular differentiation.
Cancer 20:632-649
212. Mishima Y (1967)
Melanotic tumors of the skin. In: Ultrastructure of
normal and abnormal skin (Zelickson AS, ed.), p 388.
Kimpton, London

213. Mitchel JH, Hayman JA (1972)
Malignant melanoma in Gippsland, Victoria: incidence
an a study of 65 cases.
J Australia 1:1352-1357
214. Miyaji T (1963)
Nat Cancer Inst Monogr 10:55-62
215. Morgagni GB (1762)
De sedibus et causis morborum, ep. IV:4
216. Movshovitz M, Modan B (1973)
Role of sun exposure in the etiology of malignant
melanoma. Epidemiologie inferince.
J Nat Cancer Inst 51:777
217. Mundt ED, Guralnik EA, Baker JW (1965)
Malignant melanoma: a clinical study of 427 cases.
Ann Surg 162:15-28
218. National Cancer Institute (1974)
Third National Cancer Survey advanced Three-Year
Report. Incidence 1969-1971
219. Nödl F (1972)
Mikrometastasen beim malignen Melanom.
Arch Dermatol Forsch 233:239-241
220. Norvell ST Jr, McCleave JJ, Bodurtha AJ, Irwin AC (1977)
Prophylactic node dissection for malignant melanoma.
Cand J Surg 20:429-435

221. Orfanos CE, Doering C (1983)
Classification prognostic factors and guidelines for
therapy.
Z Hautkr 58:881-900
222. Pack GT, Gerber DM, Scharnagel IM (1952)
End results in the treatment of malignant melanoma.
A report of 1190 cases.
Ann Surg 136:905-911
223. Pack GT, Lenson N, Gerber DM (1952)
Regional distribution of moles and melanomes.
A.M.A. Arch Surg 65:862-870
224. Paul E (1976)
Lentigo maligna an der Glans penis. Differenzierung
mit einer neuen Methode.
Hautarzt 27:599-602
225. Paul E (1977)
Entstehung maligner Melanoma auf präexistenten
Pigmentläsionen.
Hautarzt 28:638-647
226. Peison B, Rabin L (1976)
Malignant melanoma of the gallbladder.
Cancer 37:2448
227. Petersen NC, Bodenham DC, Lloyd OC (1962)
Malignant melanoma of the skin. A study of the origin
development etiology, spread, treatment, and prognosis.
Brit J Plast Surg 15:97-116

228. Pondes S, Hunter JA, Thite H, McIntyre IA,
Prescott RJ (1981)
Cutaneous malignant melanoma in South east Scotland.
Quart J Med, New Series L, 197:103-121
229. Price WE, Duval MK (1963)
Regional lymph node dissection and malignant melanoma.
Effect on survival.
A.M.A. Arch Surg 87:747-750
230. Putscher M (1972)
Geschichte der medizinischen Abbildung.
Hans Moos Verlag, München, Seite 58, Abb. 2
231. Rauh M, Paul E (1985)
The epidemiology of malignant melanoma in Central
Hessen (FRG). 1st International Conference Skin Melanoma,
Venice, 6. - 9.5.1985, p 286
232. Raven R (1953)
Problems concerning melanoma in man. In: Pigment cell
growth (Gorden M, ed.).
Academic Press, New York
233. Rawles UA (1940)
Physiologie und Zoologie, Band 18, Seite 1.
Jahrgang 1940
234. Rayer P (1836)
Traite des Maladies de la Peau.
Atlas, Planche 15, Brüssel
235. Reed RJ (1976)
Acrolentiginus melanoma. In: New concepts in surgical
pathology of skin, pp 89-90.
Wiley, New York

236. Reimer RR, Clark WH, Greene MH, Ainsworth AM, Fraumeni JF (1978)
Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome.
J Amer med Ass 239:744
237. Reintgen DS, Paull DE, Seigler HF, Cox EB, McCarthy S (1984)
Sex related survival differences in instances of melanoma.
Surg Gynec Obstet 159:367
238. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melski JW, Harrist TJ, Mihm MC, Fitzpatrick TB (1982)
The malignant potential of small congenital nevi.
J Am Acad Dermatol 6:230-241
239. Sanderson KV (1972)
Tumor of melanocytes. In: Textbook of Dermatology, Bd. II (Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, eds.), p 1976.
Blackwell, Oxford
240. Schmoeckel C (1977)
The prognostic index in malignant melanoma.
Vortrag: American Academy of Dermatology.
Dallas, USA, 1977
241. Schmoeckel C, Braun-Falco O (1978)
Prognostic index in malignant melanoma.
Arch Dermatol (Chicago) 114:871-873
242. Schmoeckel C, Kaviani NK, Braun-Falco O (1980)
Der prognostische Index beim malignen Melanom.
Pathologe 1:71-78

243. Schmoeckel C, Bockelbring A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O (1983)
Low and high risk malignant melanoma. I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases.
Eur J Cancer Clin Oncol 19:227-235
244. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Braun-Falco O (1983)
Low and high risk malignant melanoma. II. Multivariate analysis for a prognostic classification.
Eur J Cancer Clin Oncol 19:237
245. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Kistler H, Braun-Falco O (1983)
Low and high risk malignant melanoma. III. Prognostic significance of the resection margin.
Eur J Cancer Clin Oncol 19:245-249
246. Schmoeckel C (1983)
Klassifikation und Nomenklatur maligner Melanome der Haut.
Dtsch med Wschr 109:231-232
247. Schmoeckel C, Kerl H (1985)
Melanomverdächtige Pigmenttumoren.
Diagnostik 18:4
248. Schmoeckel C, Wagner-Größer G, Braun-Falco O (1985)
Klinische Diagnostik initialer maligner Melanome.
Hautarzt 36:558-562
249. Schmoeckel C et.al. (1985)
Histological features of prognostic significance in cutaneous malignant melanoma.
Pigment Cell, Vol. 6, pp 22-35. Karger, Basel

250. Schnyder U (1970)
Klinik und Differentialdiagnose des malignen Melanoms.
Schweiz med Wochenschr 100:963-966
251. Schuermann H (1963)
Zur Nosologie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa.
Hautarzt 14:56
252. Seiji M, Mihm MC, Sober AJ et al. (1979)
Malignant melanoma of the palmar-plantar-subungual-mucosal
type. Clinical and histopathologic features.
Pigment Cell, Vol. 5, pp 95-104
253. Shah JP, Goldsmith HW (1970)
Incontinuity versus discontinuous lymph node dissection
for malignant melanoma.
Cancer (Philadelphia) 26:610-614
254. Shah JP, Goldsmith HS (1972)
Prognosis of malignant melanoma in relation to clinical
presentation.
Amer J Surg 123:286-288
255. Shaw HM, Milton GW, Farugo G, McCarthy WW (1978)
Endocrine influences on survival from malignant melanoma.
Cancer (Philadelphia) 42:669
256. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW et al. (1980)
Histologic features of tumors and femal superiority
in survival from malignant melanoma.
Cancer 45:1604-1608
257. Silbermann N (1977)
MGH Melanoma Newsletter, Vol. 4. No.1. p 1-5.
Winter/Spring 1977

258. Silverberg E (1979)
Cancer statistics 1979.
Cancer 29:16-21
259. Skor Jensen H (1966)
Malignant melanoma in children.
Surgery 59:309
260. Smith JL (1976)
Histopathology and biologic behaviour of malignant melanoma. In: Neoplasma of the skin and malignant melanoma. The University of Texas M.D., Anderson Hospital and Tumor Institut.
Year Book Medical Publishers, London
261. Smogy J, Hostoyonova E (1971)
Development of mortality from malignant melanoma in Slowakai compared with Bohemia and some selected country.
Neoplasma (Bratisl) 13/6:649-656
262. Sober AJ, Fitzpatrick TB (1979)
Melanoma fact sheet.
Cancer J Clin 29:276
263. Sober AJ, Blois MS, Clark WH et al. (1979)
Primary malignant melanoma of the skin - 1130 cases from the melanoma clinical cooperative group.
In: Proceedings, XV. Internat. Congress of Dermatology, Mexico City, Oct. 16 - 22, 1977.
Excerpta Medica, Amsterdam
264. Soldau (1899)
Archiv für klinische Chirurgie, Band 59.
Verlag von August Hirschwald

265. Solomon LM (1980)
The management of congenital melanocytic nevi.
Arch Dermatol 116:1017
266. Southwick HW, Slaughter DP, Hinkamp JF, Johnson FE (1962)
The role of regional node dissection in the treatment
of malignant melanoma.
A.M.A. Arch Surg 85:63
267. Steigleder GK, Kleine W (1977)
Vertikaler Durchmesser (Dicke) und Prognose beim
malignen Melanom.
Z Haut- und Geschlechtskrh 62:969-972
268. Storck H, Ott F, Schwarz K (1972)
Das maligne Melanom.
Hb. der med Radiol 19:161-257
269. Storck H (1977)
Klinik, Statistik und Risikofaktoren des malignen
Melanoms.
Dermatologica (Basel) 155:129-142
270. Storck H (1970)
Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.
Hautarzt 21:187-194
271. Teppo L, Pakkanen M, Hakulinen T (1978)
Sunlight as a risk factor of malignant melanoma
of the skin.
Cancer 41:2018-2027
272. Thies W, Scheroswky S (1972)
Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom
Entstehungsmodus.
Arch Derm Forsch 244:210-214

273. Tonak J, hermanek P, Hornstein OP, Weidner F (1976)
Therapie des malignen Melanoms der klinischen Stadien
I und II.
Dtsch med Wschr 101:435-440
274. Tritsch H (1971)
Untersuchung über Relation zwischen entzündlicher
Infiltration, Zelltyp und Prognose beim malignen
Melanom. 29. Tagung Deutsche Dermatologische Gesell-
schaft: "Malignes Melanom", Berlin
275. Turkington RW (1965)
Familial factor in malignant melanoma.
J Amer ed Ass 192:77
276. Unio Internationalis Contra Cancrum (UICC) (1973)
Clinical Oncology, ed. by the Committee on Prof. Educ.
of UICC.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
277. Unio Internationalis Contra Cancrum (UICC) (1978)
TNM classification of malignant tumors.
Ed. by Harmer MH, 3rd ed. UICC, Geneva
278. Verhagen A (1974)
Tumor und Gravidität.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
279. Veronesi U (1965)
Prognostische Faktoren bei malignen Melanomen.
Bericht über die internationale Pigmentzellkonferenz,
Sofia, 1965.
Z Haut- und Geschlkrh 39:403-423

280. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. (1977)
Ineffica of immediate node dissection in stage I
melanoma of the limbs.
N Engl J Med 297:627-630
281. Veronesi U, Cascinelli N (1978)
To do or not to do selective lymph node dissection
for certain malignant melanomas.
J Dermatol Surg Oncol 4:497-498
282. Veronesi U, Cascinelli N (1979)
Das Melanom der Haut.
Sonderheft 1979 der Krebsinformation.
Schweizerische Krebsliga
283. Virchow R (1861)
Die Zellulärpathologie in ihrer Begründung auf
physiologische und pathologische Gewebslehre,
3. Auflage, Berlin 1861
284. Virchow R (1864)
Geschwülste, Band 2, Berlin 1864-1865
285. Voigt H (1982)
Das maligne Melanom der Haut; Diagnose, Verlaufs-
diagnose und Nachsorge.
Inform Arzt 10/16:41-51
286. Voigt H, Kleeberg UR (1983)
Herausforderung Melanom: Eine Übersicht über Frühdia-
gnose, Diagnostik, Therapie und Nachsorge aus dermato-
logischer und internistischer-onkologischer Sicht.
Hamb Ärztebl 2:41-48

287. Wallache DC, Exton LA, McLeod GR (1971)
Genetic factor in malignant melanoma.
Cancer 27:1262-1266
288. Wallache DC, Beardmore GL, Exton LA (1973)
Familial malignant melanoma.
Ann Surg 177:15
289. Walter, von (1825)
Journal für Chirurgie und Augenheilkunde,
Band V, S 567, Berlin 1825
290. Wanebo JH, Woodruff J, Fortner JG (1975)
Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (microstage).
Cancer 35, 666-676
291. Wardrop J (1809)
Observations on fungus haematodes or soft cancer in
several of the most important organs of the human body,
Edinburgh, 1809
292. Weidner F, Hornstein OP, Hermanek P, Wutz G (1976)
Early metastase in regional lymph nodes and prognosis
of malignant melanoma: histological and clinical
examinations in 104 lymphadenectomize patients.
Arch Derm Res 256:167-177
293. Weidner F (1980)
Maligne Melanome der Haut, Früherkennung und
Differentialdiagnose.
Fortschr Med 35:131

294. Weidner F (1980)

Das maligne Melanom der Haut. Wandlung in Diagnose, Therapie und Prognose.

Internationales Symposium 23.02.1980, Erlangen.

Fortschr Med 98:21

295. Weiss NS, Flannery JT (1978)

The relationship of marital status to survival from melanoma.

Cancer (Philadelphia) 42:296

296. White JE, Stadwick WJ, Ricketts WN et al. (1961)

Cancer in the skin of Negroes, a review of 31 cases.

J Amer Med Ass 178:845

297. W.H.O. (1976)

Cancer incidence in five continents, vol. 3,

IARC Scientific Publication No. 15 (Waterhouse J, Muir C, Powell J, Davis W, eds.).

International Agency for Research on Cancer, Lyon

298. W.H.O. (1978)

Collaborating centres for evaluation of methods of diagnosis and treatment of melanoma register.

Evaluation of Survival, Gallo Pomi, Milano

299. Williams WJ, Davies K, Jones WM, Roberts M (1968)

Malignant melanoma of the skin. Prognostic value of histology in 89 cases.

Brit J Cancer 22:452-460

300. Winkelmann RK (1972)

The differential diagnosis of melanoma. In: Melanoma and skin cancer (McCarthy WH, ed.), p 157.

Sidney V.C.N., Blight 1972/1973

301. Wolf Jürgensen P, Koopf AW, Lipkin G, Bart RS (1968)
Influence of anti-lymphocyte serum an malignant melanoma
J Invest Derm 51:441-444
302. Woods JE, Taylor WF, Prichard DJ et al. (1985)
Is the BANS concept for malignant melanoma valid.
Am J Surg 150:452-455

5. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof.Dr.med.Ch.Schmoeckel für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit sehr herzlich bedanken.

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco gilt mein Dank für die Übernahme des Gutachtens.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Frau Ursula Kaviani Nejad, sowie meinem Schwiegervater Kurt Helm.

Frau A. Senf danke ich für ihre Schreibaarbeit.

6. LEBENS LAUF

Name: Karim Kaviani Nejad

Geburtsdaten: 24.04.1951 in Bagdad/Irak

Staatsangehörigkeit: Perser

Familienstand: Deutsch verheiratet, 1 Kind

Schulbildung: 1956 bis 1962 Volksschule in Bagdad/Irak
1962 bis 1965 Realschule in Bagdad/Irak
1965 bis 1967 Gymnasium in Bagdad/Irak

Hochschule: Studienkolleg für Ausländer an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
und
Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-
Universität München von 1971 bis 1979

**Medizinische
Tätigkeit:** Medizinalassistentenzeit
vom 01.11.1979 bis 31.10.1980 am
Kreiskrankenhaus Roding/Oberpfalz

Assistenzarzt an der chirurgischen
Abteilung des Kreiskrankenhauses Roding
vom 01.11.1980 bis 31.12.1984

Assistenzarzt an der chirurgischen
Abteilung des Liebfrauenkrankenhauses
Düsseldorf vom 01.08.1985 bis 31.12.1985

